Aus der Universitäts–Frauenklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

ZUR PROPHYLAKTISCHEN KASTRATION IN DER THERAPIE DES FORTGESCHRITTENEN MAMMAKARZINOMS

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Gerhard Wandel
aus Nürtingen

1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536511_0028

Aus der Universitäts–Frauenklinik Tübingen
Geschäftsführender Direktor: Professor Dr. H. A. Hirsch

ZUR PROPHYLAKTISCHEN KASTRATION IN DER THERAPIE DES FORTGESCHRITTENEN MAMMAKARZINOMS

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Gerhard Wandel
aus Nürtingen

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister
Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. F. F. Bachmann
(Professor Dr. H. A. Hirsch)

Inhaltsverzeichnis

Seite

I) Allgemeine Onkologie des Mammakarzinoms, Problematik
a) Mammakarzinom-Morbidität, Entwicklung in den letzten Jahrzehnten. Altersspezifische Inzidenz, rassenbedingte Unterschiede 1
b) Entwicklung der Letalität und Überlebensraten in den letzten Jahrzehnten 2
c) Lokalisation von Metastasen beim fortgeschrittenen Mammakarzinom 4
d) Prognose in Abhängigkeit von Stadium, Alter, Menopausenalter, Gravidität und Laktation 6
e) Übersicht der üblichen therapeutischen Maßnahmen . 10
f) Definition der prophylaktischen Kastration 20

II) Literatur zur prophylaktischen Kastration
a) Aktuelle Tendenzen in der Frage der prophylaktischen Kastration 22
b) Chirurgische und Bestrahlungskastration 23
c) Therapeutische und prophylaktische Kastration 25

III) Übersicht über ein Krankengut der Klinik 31

IV) Statistische Auswertung
a) Statistische Signifikanz unserer Studie 38
b) Vergleichbarkeit unserer Studie mit anderen, Übereinstimmungen und Diskrepanzen 42
c) Schlußfolgerungen 45

V) Zusammenfassung 48

VI) Verzeichnis der zitierten Literatur 53

Morbidität an Mammakarzinom, Entwicklung in den letzten Jahrzehnten. Altersspezifische Inzidenz, rassenbedingte Unterschiede.

In den USA und den meisten Ländern Westeuropas ist das Mammakarzinom heute die häufigste bösartige Geschwulst der Frau - in der Bundesrepublik ca. 22 % aller Organkrebse der Frau - , die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen nimmt ständig zu. Nach einer Statistik der Stadt Hamburg war 1957 noch das Cervixkarzinom an der Spitze der Häufigkeitsskala, gefolgt vom Mammakarzinom mit 16 % aller Karzinomformen der Frau. Seit 1961 wird dort aber das Cervixkarzinom an Häufigkeit vom Mammakarzinom übertroffen.
Standardisierte Morbiditätsziffern zeigen, daß es sich nicht nur um eine relative Verschiebung handelt (36). - Die steigende Morbidität an Mammakarzinom betrifft vor allem jüngere Jahrgänge (25), so stieg in den USA von 1935 bis 1969 die Häufigkeit dieser Erkrankung vor dem 55. Lebensjahr um 45 %. Eine Erklärung der überdies gestiegenen Häufigkeit bei prämenopausalen Frauen steht bislang aus. Da für die steigende Morbidität an Mammakarzinom insgesamt teilweise dieselben Faktoren verantwortlich sein dürften wie für die steigende Krebs-Morbidität überhaupt, seien kurz die Tendenzen bei den Krebserkrankungen dargestellt:
die relative Krebsmortalität ist im Steigen begriffen. Nach Erkrankungen des Herz-Gefäßsystems sind heute Neoplasmen zweithäufigste Todesursache in der zivilisierten Welt. - Drei Faktoren dominieren bei der absoluten und relativen Zunahme der malignene Tumoren: Abnehmende relative Mortalität anderer Erkrankungen, z.B. Diabetes und Tuberkulose. Höhere Lebenserwartung, zufolge der mehr Menschen eine Krebserkrankung erleben. Zunehmende Exposition gegenüber Kanzerogenen.
Die absolute Häufigkeit des Mammakarzinoms betrug für die weiße weibliche Bevölkerung der USA im Beobachtungs-

zeitraum 1960 - 62 bereits 72 - 75 jährliche Neuerkrankungen pro Hunderttausend der weiblichen Bevölkerung. In der Bundesrepublik leben derzeit 160 000 an Mammakarzinom erkrankte Frauen. Mit 20 000 Neuerkrankungen pro Jahr ist zu rechnen (32). Die vergleichende Epidemiologie läßt mit Sicherheit eine rassische Abhängigkeit der Häufigkeit des Brustkrebses annehmen: In den USA ist das Mammakarzinom bei der weißen Bevölkerung häufiger als bei der farbigen, es ist in den Ländern der westlichen Hemisphäre wesentlich häufiger als in der UdSSR, Ostasien und Populationen Afrikas und Lateinamerikas; die höchste Brustkrebsrate hat die weiße Bevölkerung der USA, die niedrigste Japan. - Die Ursache wird in Lebensgewohnheiten und genetischen Faktoren gesehen. Lokalgeographische Häufigkeitsdifferenzen sind mit unterschiedlicher Altersverteilung des Beobachtungsgutes zu erklären (32).
Das Mammakarzinom wird zwar am häufigsten im 5. und 6. Dezennium diagnostiziert, doch nimmt bei Berücksichtigung der natürlichen Absterbefolge die altersspezifische Inzidenz in den Ländern mit hoher Morbidität mit dem Alter ständig zu, und zwar steil bis zur Menopause, danach langsamer. So betrug in Schweden nach einer 1969 im Int. J. Cancer erschiedenen Statistik die altersspezifische Inzidenz des Mammakarzinoms pro 100 000 Frauen 20 jährliche Neuerkrankungen bei den 32 - 38jährigen, 80 bei den 42 - 48jährigen und 165 bei den 62 - 68jährigen. In Japan hingegen kulminiert die Morbidität an Mammakarzinom bei den 42 - 45jährigen Frauen.

Entwicklung der Letalität und Überlebensraten in den letzten Jahrzehnten.

Die Letalität des Mammakarzinoms als Verhältnis der ursächlich daran Verstorbenen zur Gesamtzahl der Erkrankten ist eine statistische Größe, die eine Aussage über die Heilungschancen erlaubt. Hingegen gibt die in Karziomstatistiken oft anzutreffende 3-, 5- und 10-Jahres-Überle-

bensrate keinen direkten Aufschluß über die H e i l u n g s aussichten, da sowohl geheilte als auch in Remission oder erneuter Progression befindliche Patienten diese Frist überleben können. Heilungsaussichten und Überlebensquoten sind entscheidend abhängig vom Ausbreitungsgrad des Karzinoms bei Behandlungsbeginn, in geringerem Maße vom Alter. Der Zusammenhang zwischen Karzinomstadium, Alter und Prognose wird in Kapitel I d näher erläutert.

Betrachtet man die Überlebenszeit des Mammakarzinoms insgesamt, so sind übereinstimmend in den internationalen Statistiken seit Jahren nur kleine Fortschritte zu verzeichnen. Es scheint festzustehen, daß die bislang erreichte Verbesserung der Heilungschancen des Mammakarzinoms - z.B. in den USA von 1940 - 1969 von 27 % auf 40 % (6) - kaum therapiebedingt, sondern auf verbesserte Frühdiagnostik zurückzuführen war. D.h. ein grösserer Anteil auf die Brustdrüse beschränkter Tumoren wird erfaßt. Dies erscheint verständlich wenn man bedenkt, daß die orthodoxe Behandlungsmethode auch des frühen Mammakarzinoms, die radikale Mastektomie nach HALSTED, schon um 1900 akzeptiert war; seit 1940 hat sich an der Therapie des Mammakarzinoms nichts Wesentliches geändert. Die Einführung der Strahlen-, Hormon- und zytostatischen Chemotherapie konnte zwar die Überlebenszeit der nicht geheilten Patientinnen verlängern und lebenswürdiger gestalten, besserte aber nicht die Heilungsaussichten (32).

Bevor ein entscheidender Durchbruch in der Therapie des metastasierten Mammakarzinoms gelingt, sind bessere Heilungschancen nur von einer Steigerung des Anteils früh diagnostizierter Fälle zu erwarten. Immerhin ist in der Bundesrepublik mit Einführung der Krebsvorsorgeuntersuchung auf diesem Gebiet schon viel geleistet worden; das Endstadium des Cancer en cuirasse ist heute eine Rarität.

Beim u n b e h a n d e l t e n M a m m a k a r z i n o m beträgt die 5-Jahres-Überlebensrate in der internationalen Statistik zwischen 10 und 22 %, die 10-

Jahres-Überlebensrate in allen Ländern unter 5 % (37). Demgegenüber ist die 5-Jahres-Überlebensrate bei Behandlung vier- bis fünfmal so hoch.

Lokalisation von Metastasen beim fortgeschrittenen Mammakarzinom.

Trotz des diagnostischen Fortschritts, den die Einführung der Szintigraphie brachte, kann die intravitale Erfassung von Metastasen schwerlich Anspruch auf Vollständigkeit erheben, zumal nicht alle Metastasen zu Beschwerden führen. Ein vollständiges Bild der metastatischen Aussaat kann nur die sorgfältige Nekroskopie liefern. - Ein umfassendes Protokoll über 114 Sektionen am Mammakarzinom verstorbener Frauen liegt aus dem französischen Institut Gustave-Roussy (Villejuif) aus den Jahren 1960 - 66 vor.+) Der publizierende Chirurg (7) weist daraufhin, daß das Resultat dieser Obduktionsserie mit demjenigen anderer Autoren vergleichbar und keine Verfälschung eines repräsentativen Querschnitts durch Selektion gegeben ist. - Daß in nachfolgender Tabelle unter den ossären Metastasen nur solche (besonders häufigen) der Wirbelsäule aufgeführt sind, wird mit der Autopsietechnik begründet. Der Anteil an Ovarialmetastasen wird hier deutlich niedriger angegeben als in anderen Publikationen - einschließlich unserer Beobachtungen - ; dies könnte damit zu erklären sein, daß die Ovarien nicht systematisch histologisch untersucht wurden.
Hinsichtlich kontralateraler Metastasierung beim Mammakarzinom herrscht bei den Pathologen Uneinigkeit darüber, ob sie sicher gegen das synchron oder asynchron bilateral entstehende Mammakarzinom abzugrenzen ist. - Nach ROBBINS and BERG entwickeln 1 % der an Mammakarzinom operierten Patientinnen innerhalb eines Jahres einen neuen Krebs der gegenseitigen Brust, nach zehn Jahren sind es von den noch lebenden Patientinnen 8 % (19). - Bei unserem Kran-

+) Veröffentlichung nachfolgender Tabelle und Schaubilds mit Genehmigg. d. Springer-Verl., Heidelberg.

kengut bekamen von 46 Patientinnen vier einen bilateralen Milchdrüsenkrebs.

Table 12. *Metastatic dissemination in 114 breast cancer patients (confirmed at necropsy)*

Visceral metastases	No.	%	Lymph-node metastases	%
Above diaphragm			*Above diaphragm*	
Broncho-pulmonary	66	57	Mediastinal	31
Pleural	44	39	Intertracheal bronchial	12
Cutaneous	27	24	Cervical	6
Heart	18	16	Pretracheal	4
Thyroid	17	15		
Esophagus	2	2		
Larynx	1	1		
Below diaphragm			*Below diaphragm*	
Liver	76	67	Aortic	24
Adrenals	35	31	Lumbar	20
Ovaries	20	18	Pancreatic	9.8
Kidney	16	14	Iliac	5
Uterus	12	11	Inguinal	1
Spleen	11	10	Hepatic	1
Pancreas	10	9		
Stomach	4	4		
Intestine	3	3		
Ureter	3	3		
Rectum	2	2		
Bladder	2	2		
Vagina	2	2		
Vertebral	80	70		

Note: M0 7 cases without metastases (6%). M+ 107 cases with metastases (94%).

Ebenfalls aus dem Institut Gustave-Roussy, aus demselben Zeitraum (1960 - 66), liegt das Ergebnis von mehr als 1 000 Sektionen an Neoplasma Verstorbener vor. Der Eintragung für das Mammakarzinom liegt oben zitierte Obduktionsreihe (n = 114) zugrunde. Man sieht, daß das Mammakarzinom zu den Malignomen mit der stärksten Metastasierungstendenz gehört, übertroffen nur noch von Pankreaskarzinom und Melanozytoblastom.

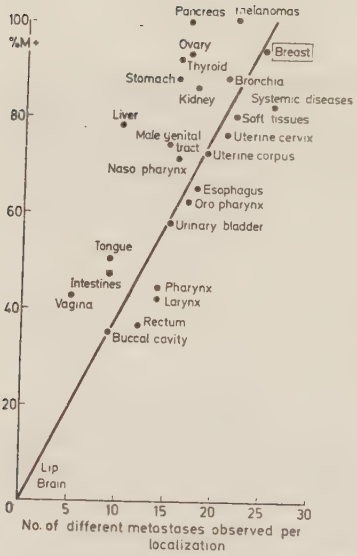


Fig. 3. *Metastatic dissemination of cancers of all origins* (based on 1103 necropsies in the period 1960—1966)

Prognose in Abhängigkeit von Stadium, Alter, Menopausenalter, Gravidität und Laktation.

Die wichtigsten Kriterien der prognostischen Beurteilung des Mammakarzinoms sind Tumordurchmesser und Zustand der regionären (axillären und inneren mammären) Lymphknoten (Lk). Das TNM-Schema der UICC (Unio Internat. contra cancrum) hat sich noch nicht in allen Ländern durchgesetzt, sodaß man noch hiervon abweichende Kriterien in der Literatur finden kann, was die Vergleichbarkeit von Fallauswertungen erschwert. So wird in einer 1972 publizierten US-amerikanischen statistischen Auswertung des Verlaufs von mehr als 200 Fällen des weiblichen Mammakarzinoms die 5- und 10-Jahres-Überlebensrate registriert für Tumor-

durchmesser von ≤ 1,5, ≤ 2,5, ≤ 3,5 und > 3,5 cm. Zwar nimmt auch in dieser Statistik die Überlebensrate mit zunehmender Tumorgröße ab, da aber die Tumordurchmesser nicht übereinstimmen mit dem TNM-Schema, ist ein direkter Vergleich nicht möglich. - Des weiteren werden mitunter verschiedene Maßstäbe angelegt bei der Beurteilung des Behandlungserfolgs: 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensrate, durchschnittliche Remissionsdauer, Quote der Patientinnen mit 3- oder 5jähriger Rezidiv- und Metastasenfreiheit (irreführend auch 5-Jahres"Heilungs"quote genannt). So lassen sich erhebliche Differenzen der Erfolgsstatistik für das Mammakarzinom nach dem (obsoleten) STEINTHAL-Schema, dem Columbia-Schema und der TNM-Klassifikation meist erklären. Ungeachtet aller Unterschiede kommt in all diesen Statistiken ein gesicherter Zusammenhang zwischen bestimmten prognostischen Faktoren und Verlauf des Mammakarzinoms zum Ausdruck.
Stellvertretend für viele andere Studien sei eine Übersicht aus den Vereinigten Staaten (19) über nahezu 500 Mammakarzinompatientinnen im Alter von 45 - 59 Jahren zitiert: Der Anteil der Patientinnen mit mindestens 5jähriger Remission betrug 83 % bei metastasenfreien regionären Lk, 62 % bei Befall einer Ebene und 32 % bei Befall mehrerer Ebenen der regionären Lk.In ähnlicher Weise betrug dieser Anteil der Patientinnen 80 % beim Stadium T 1, 56 % im Stadium T 2 (d.h. größter Tumordurchmesser 2,1 - 5 cm) und 30 % bei T 3/4 zusammengefaßt. - Frauen in artefizieller Menopause zur Zeit der radikalen Mastektomie hatten kleinere Tumoren und geringeren Lymphknotenbefall als Patientinnen, die zu der Zeit noch menstruiert oder in der natürlichen Postmenopause waren. - Histologische Differenzierung erwies sich als prognostisch weniger bedeutsam, es konnte aber die Erfahrung der Onkologie bestätigt werden, daß die Prognose quoad vitam mit zunehmender Dedifferenzierung der Geschwulstzellen schlechter wird. Im übrigen ist die prognostische Wertung histologischer Befunde beim Mammakarzinom problematisch, da prak-

tisch stets uneinheitliche Mischformen vorliegen.
Mit der Beziehung zwischen Alter und Prognose des Mammakarzinoms hat sich GREGL eingehend befaßt (14). Er weist darauf hin, daß die reelle Morbidität an Mammakarzinom nur bei bestehender Krebsmeldepflicht ermittelt werden kann; ferner muß man die natürliche Absterbequote der untersuchten Altersgruppen berücksichtigen. - Unter Beachtung der Fehlerquote klinischer Krebsaltersstatistiken in der BRD und Korrektur der Behandlungserfolg-Statistiken durch die natürliche Absterbequote zeigt sich, daß im höheren Lebensalter an Brustkrebs Erkrankte eine signifikant bessere Prognose haben: die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt 50 % bei Frauen, die zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 40 Jahre waren, hingegen 66 % bei Frauen älter als 69 Jahre. Dies stimmt überein mit einem Bericht aus den U.S.A. (9), wonach Mammakarzinompatientinnen unter 30 Jahren ab Stadium II eine schlechtere Prognose haben als ältere Frauen im gleichen Stadium.
Die genaue Bestimmung der Ausdehnung eines Mammakarzinoms beeinflußt auch die Therapie: z.B. soll die Wahl des Operationsverfahrens individuell auf Grund der prä- und intraoperativen Stadienerfassung erfolgen, da das vielgesichtige Erscheinungsbild dieser Geschwülste standardisierte Behandlungsrichtlinien bisher verhindert hat (32). Im fortgeschrittenen Stadium T 3/4 ist jede Operation kontraindiziert (35).
Übereinstimmung herrscht bei verschiedenen Autoren darüber, daß ein während G r a v i d i t ä t oder L a k t a t i o n diagnostiziertes Mammakarzinom eine besonders schlechte Prognose hat (9, 15, 7). Dies hängt mit zwei Faktoren zusammen: 1) Da die Brustdrüse während der Gravidität schon physiologischerweise erhebliche Alteration erfährt, wird ein Brustkrebs häufig erst spät erkannt. 2) Bei der Koinzidenz von Schwangerschaft oder Stillzeit und Mammakarzinom handelt es sich überdurchschnittlich häufig um hochmaligne Tumorformen, z.B. kommt das erysipeloide Mammakarzinom vorwiegend bei jungen Frau-

en während der Laktation vor. Es versteht sich, daß späte Diagnose in solchen Fällen besonders verhängnisvoll ist.

Vier Fragen stellen sich in diesem Zusammenhang:

1) Stellt die Diagnose eines Mammakarzinoms während Schwangerschaft eine Indikation zur Interruptio dar?
2) Kann die notwendige Behandlung des Brustkrebses mit möglicher Gefährdung der Leibesfrucht einen Schwangerschaftsabbruch indizieren?
3) Soll man nach Primärbehandlung wegen Mammakarzinom von einer zukünftigen Schwangerschaft abraten? - Im Zusammenhang mit unserem Thema interessiert, ob prophylaktische Kastration beim Mammakarzinom insofern vorteilhaft ist, als sie Schwangerschaft definitiv verhindert.
4) Bei Diagnose des Tumors während Laktation: Kann die Brusternährung fortgesetzt oder soll abgestillt werden?

Bei Beantwortung dieser Fragen sind medizinische und ethische Aspekte unlösbar verknüpft. Nach vorliegenden Erfahrungen wird der Verlauf eines Mammakarzinoms in der Schwangerschaft durch artefiziellen Abort nicht nennenswert beeinflußt. Allerdings muß man solche Aussagen mit Vorbehalt aufnehmen, da diese Fälle relativ selten sind, noch keine umfangreichen Studien hierzu vorliegen. - Brustamputation stellt keine Gefährdung der Schwangerschaft dar, kann wie gewöhnlich unter den erforderlichen Kautelen ausgeführt werden. Wenn die Primärtherapie eines Mammakarzinoms während Gravidität sich auf Mastektomie beschränkt, gibt es keine Indikation der Interruptio.

Anders in inoperablen Fällen, wo Bestrahlung die Primärtherapie ist. Hier ist für jeden Einzelfall die Strahlendosis zu errechnen, welcher die Leibesfrucht exponiert ist. Liegt sie über der teratogenen, bzw. im zweiten und dritten Trimenon über der leukämie- und krebsinduzierenden Dosis, ist den Eltern Schwangerschaftsabbruch anzuraten. - Chemotherapie ist wegen ihrer zytotoxischen Wirkung während der Schwangerschaft kontraindiziert.

In den ersten zwei bis drei Jahren nach Abschluß der Pri-

märtherapie eines Mammakarzinoms soll nach vorliegenden Erfahrungen eine Schwangerschaft vermieden werden. Insbesondere Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen ist ggf. mechanische Antikonzeption anzuraten, da hormonale Kontrazeption beim Mammakarzinom kontraindiziert ist. Hingegen bestehen übereinstimmend in der Literatur keine Bedenken gegen Schwangerschaft drei Jahre oder mehr nach erfolgreicher Primärtherapie; sie scheint den weiteren Verlauf des Karzinoms nicht zu beeinflussen.
Die definitive Verhinderung einer Gravidität durch prophylaktische Kastration stellt mithin kein Argument zugunsten dieser Maßnahme beim Mammakarzinom dar.

Wird ein Mammakarzinom während der Laktation diagnostiziert, sollte abgestillt werden. - Wegen der besonders infausten Prognose des Mammakarzinoms während Gravidität sollten anläßlich der Schwangerenbetreuung die Mammae in die ärztliche Untersuchung einbezogen werden, erforderlichenfalls mit Mammographie (15).

Therapeutische Maßnahmen.
Zweck dieser Synopsis ist, die Stellung der Kastration in der Therapie des Mammakarzinoms darzulegen.
Zur Unterscheidung der Begriffe "kurative" und "palliative" Maßnahmen und zur Festlegung der Abfolge der einzelnen Maßnahmen ist es sinnvoll, den Verlauf des Mammakarzinoms nach Behandlungsbeginn in drei Kategorien einzuteilen:

1) Die Primärtherapie führt zur Heilung. Das sind früh diagnostizierte Fälle mit nur geringer Ausdehnung des Tumors, der operativ in toto entfernt wurde. Leider kann dies erst retrospektiv festgestellt werden. Erst wenn die Patientin 15 Jahre ohne Rezidiv und Metastasen erlebt hat kann man nach überwiegender Meinung damit rechnen, daß sie geheilt ist. Sollte dann noch ein Karzinom der gegenseitigen Brust auftreten, so ist dies keine kontralaterale Metastasierung, sondern ein zweiter Primärtumor.

2) Remission nach Primärtherapie. Alle nach Remission, also ab Auftreten von Rezidiven oder Metastasen, angewendeten Maßnahmen sind nunmehr palliativ, können keine Heilung bewirken sondern allenfalls erneute Remission. Die palliativen Maßnahmen sollen daher nach vorherrschender Meinung bis zum Ende der Remission reserviert, nicht durch vorzeitige Anwendung erschöpft werden. Einzige Ausnahme dieser Regel ist vielleicht die Kastration, wozu in der vorliegenden Arbeit Stellung genommen wird.
3) Primärtherapie bewirkt keine Remission, die Progression des Tumors hält an. In diesen fortgeschrittenen Fällen wird Unterscheidung zwischen Primärtherapie und sekundären palliativen Maßnahmen hinfällig.
Der folgende Überblick soll möglichst vollständig die derzeit übliche Therapie des Mammakarzinoms darstellen; auf Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden und Techniken der Ausführung kann jedoch nicht detailliert eingegangen werden. Man unterscheidet:

1) Lokoregionale Operationen
2) Lokoregionale Bestrahlung
3) Additive und ablative Hormontherapie
4) Zytostatische Chemotherapie
5) Immuntherapie
6) Behandlung von Rezidiven und solitären isolierten Metastasen

Ad 1) Bei Durchsicht des Schrifttums über die chirurgische Therapie des Mammakarzinoms findet man eine Vielzahl von Empfehlungen. Nicht nur hinsichtlich subtiler Nuancen zeigt sich, daß oftmals eine Operationstechnik eine Zeitlang akzeptiert ist, dann in Vergessenheit gerät, um schließlich nach einigen Jahren wieder verbreitete Befürwortung zu finden. - Bei Präkanzerosen und initialem Mammakarzinom zeigt sich heute die Tendenz, sie nicht mit radikaler Brustoperation anzugehen, sondern mit dem weniger mutilierenden Eingriff der lokalen Exzision mit nachfolgender Bestrahlung oder subkutaner Mastektomie mit anschließender Mammaplastik. Es stellte sich heraus, daß

dieses Vorgehen beim f r ü h e n Mammakarzinom keine schlechtere 5-Jahres-Überlebensrate und Heilungsrate nach sich zieht. Für die sofortige Wiederherstellung der Brust propagiert die American Society of Plastic and Reconstructive Surgeons die dermale Mastopexie bei großer Mamma oder Mastoptose, Brustaufbau durch Implantate bei kleiner Brust.

Nächst größerer Eingriff ist die Ablatio simplex = einfache Mastektomie unter Belassung axillärer Lk und der Brustmuskeln; Modifikation nach PATEY. - Bei der radikalen Brustamputation nach W. HALSTED (Baltimore 1889) und J. ROTTER (Berlin) werden Brustdrüse, Lnn. axillares und Mm. pectorales en bloc entfernt. - Nur noch wenige Befürworter findet die super- oder ultraradikale Operation, bei der zusätzlich die supraklavikulären oder Mammariaknoten (Lnn. mammarii interni) bzw. die Thoraxwand mitgenommen werden. - Soweit fortgeschrittene Stadien noch operabel sind, plädiert die Mehrzahl der Autoren für palliative Ablatio simplex mit nachfolgender nichtchirurgischer Therapie; manche Autoren bezeichnen jegliche Operation als kontraindiziert beim fortgeschrittenen Stadium T 3,4 (35).

Das chirurgische Vorgehen wird wesentlich bestimmt von der prä- und intraoperativen Stadienerfassung. Die präoperative Lymphknotenbiopsie konnte sich dennoch nicht durchsetzen, da unsicher.

2) Die lokoregionale Bestrahlung des Mammakarzinoms umfaßt Primärtumor und Brustdrüse (bei präoperativer Bestrahlung), angrenzende Brustwand, regionäre Lymphabflußbahnen. Nach der Strahlenenergie unterscheidet man Ortho- und Megavoltstrahlen, nach der Methodik Stehfeld- und Bewegungsbestrahlung, nach der Zuordnung zur Operation prä- und postoperative Bestrahlung sowie alleinige Strahlentherapie. - Wo die apparativen Voraussetzungen vorhanden sind, hat die Hochvolttherapie Vorrang vor der Orthovolttherapie mit klassischen Röntgenstrahlen. Zwei ihrer Vorteile seien genannt: Schonung der Haut durch Aufbauef-

fekt, wirksame Bestrahlung tief gelegener Tumoren durch höhere relative Tiefendosis. Strahlenarten der Megavolttherapie sind: hochenergetische schnelle Elektronen und ultraharte Röntgenstrahlen aus Teilchenbeschleunigern, Gammastrahlen des radioaktiven Zerfalls.
Im Universitäts-Strahleninstitut Tübingen werden für die Radiotherapie des Mammakarzinoms bevorzugt Gammastrahlen von Co-60, Cs-137 oder beide kombiniert verwendet. Absolute Indikation für schnelle Elektronen ist die Lymphangiosis carcinomatosa cutis und das Rezidiv, da bei Oberflächentumoren Elektronentherapie am wirksamsten ist.

Beim Mammakarzinom wird zumeist eine Stehfeldbestrahlung als Kreuzfeuerbestrahlung durchgeführt zur Schonung der Epidermis. Tangentiale Bestrahlung der Thoraxwand erlaubt unterBerücksichtigung der Isodosenkurven, die Strahlenbelastung der Lunge klein zu halten. Dennoch kommt es häufig etwa sechs Monate nach Bestrahlung zu Strahlenfibrose und -pneumonitis. - Die parasternalen Lk werden bei der medial-tangentialen Thoraxbestrahlung miterfaßt, posteriore axilläre Bestrahlung ist wegen der tiefen Lage der subscapulären Knoten notwendig.

Präoperative Bestrahlung beim Mammakarzinom wird zwar heute in Lehrbüchern der Strahlenheilkunde empfohlen, hat sich aber noch nicht durchgesetzt. Sie soll Tumorzellverbände im Operationsbereich devitalisieren, so bei intraoperativer Verschleppung ihre "Angehfähigkeit" mindern. - Beim Mammakarzinom an der Grenze der Operabilität kann sich ein Ödem unter präoperativer Bestrahlung so weit zurückbilden, daß dann die Operationsindikation gegeben ist.
Üblich ist postoperative Bestrahlung, wobei die supraklavikulären, infraklavikulären = apikalen und die parasternalen Lk erfaßt werden. - A l l e i n i g e Strahlentherapie ist u.a. beim inoperablen inflammatorischen Mammakarzinom indiziert. In jenen seltenen Fällen, wo auch nach einer Herddosis von 4 500 rd (radiation absorbed dose) ein tief gelegener Tumor noch palpabel, andererseits

die Metastasierung noch nicht weit fortgeschritten ist, empfiehlt DENOIX (7) interstitielle Curietherapie, d.h. temporäre Implantation von verschlossenem Radium-226.

Die Herddosis beträgt i.a. etwa 4 500 rd, appliziert als fraktionierte Bestrahlung über mindestens vier Wochen, die wöchentliche Dosis soll 1 000 rd nicht überschreiten.

H o r m o n t h e r a p i e beim Mammakarzinom hat den Zweck, durch plötzliche Änderung des endokrinen Milieus die Tumorprogression temporär zu hemmen. Mehr kann man von dieser Palliativmassnahme nicht erwarten, auch das leistet sie nur in 30 - 35%. Besagtes Ziel kann erreicht werden durch ablative Therapie = Ausschaltung von Ovarien, Nebennieren oder Hypophyse, oder additive Hormontherapie.

Da Sexualhormone in Fällen, wo das Karzinom darauf anspricht (zumeist) onkostatische Wirkung haben, werden sie hinsichtlich Mamma-, Prostata- und Endometriumkarzinom oft zu den Zytostatica gezählt. Jedoch ist ihre Toxizität geringer als die der Zytostatica und gelegentlich provozieren sie verstärktes Tumorwachstum (androgenabhängiges Mammakarzinom). - Hinsichtlich additiver Hormontherapie kommt bei Frauen bis zu 2 - 5 Jahre postmenopausal nur gegengeschlechtliche = paradoxe Hormontherapie in Frage, da insbesondere bei jüngeren Frauen Östrogenzufuhr ein Mammakarzinom verschlimmern kann. Nebenwirkungen der Androgene sind Nausea, Emesis, Ischurie und, am gravierendsten, Virilisierung. Seit einigen Jahren sind allerdings Testosteronderivate im Handel mit geringerer virilisierender bei gleicher zytostatischer Wirkung. - Östrogentherapie kann ausser Nausea und Dysurie auch Metrorrhagie und Pigmentation bewirken. Unter ihrem Einfluss bilden sich vorwiegend Weichteilmetastasen zurück (7). - Gestagene haben den Vorteil geringer Nebenwirkungen, sind aber weniger antineoplastisch, werden daher nur kombiniert mit Östrogenen verwendet. Dies gibt die Möglichkeit der Varia-

tion: Geht eine Remission unter Östrogenzufuhr zu Ende, kann bisweilen durch Östrogen/Progesteron kombiniert eine weitere Remission erzielt werden. - Die oft spektakuläre Wirkung der Nebennierenrinden-(NNR-)hormone bei Karzinomen beruht auf ihrer antiphlogistischen antiexsudativen Wirkung. Sie sind indiziert bei Notfällen wie Orthopnoe durch pleuropulmonale Metastasen oder metastatischem Fieber, führen auch bei metastatischen Knochenschmerzen, Aszites und karzinomatösem Pleuraerguß oft zur Linderung. Ihre bekannten Nebenwirkungen brauchen hier nicht aufgezählt zu werden. In der Therapie des Mammakarzinoms wird hauptsächlich Prednison in Kombination mit Zytostatica verwendet.

Von den ablativen Maßnahmen wird die Oophorektomie/Röntgenkastration in Kap. II besprochen. - Adrenalektomie schaltet die NNR-Östrogene aus, welche nach Menopause und Ovariektomie die Hauptquelle der Östrogene darstellen. Bei androgenabhängigen Tumoren werden die Androkortikoide ausgeschaltet; anschließend Cortison-Substitution. - Hypophysenausschaltung hat gegenüber Epinephrektomie mehrere Vorteile: Auf dem Weg über Kortikotropin wird die adreno-kortikale Östrogeninkretion unterbunden, andererseits Somatotropin und Prolaktin (LTH), welche vermutlich ebenfalls die Proliferation des Mammakarzinoms fördern können. Auch die bei 50 % vorhandenen akzessorischen Nebennieren, wegen unsicherer Lokalisation chirurgisch nicht angehbar, werden damit erfaßt. In einem großen Prozentsatz kommt es zur - bislang noch nicht erklärbaren - Linderung metastatischer Knochenschmerzen . Die Aldosteronproduktion wird durch Hypophysenausschaltung nicht beeinträchtigt. Als Erklärung ergab die postmortale Untersuchung der Nebennieren Hypophysektomierter, daß die Zona glomerulosa von der Atrophie nicht betroffen war (7).

Hypophysenausschaltung erfordert Narkose und kann auf transsphenoidalem Weg stereotaktisch elektrochirurgisch mittels Koagulation ausgeführt werden. Geringere Nebenwirkungen wegen allmählichen Wirkungseintritts hat

die sog. Radioresektion der Hypophyse durch Permanentimplantation von Radiogold-Seeds (Stäbchen) oder Yttrium-90-Kügelchen in die Sella turcica transnasal. Die Operationsletalität ist heute sehr gering, jedoch besteht ein gewisses Risiko der Optikusatrophie. Zur Vermeidung von Rhinoliquorrhoe Verschluß der Perforationsöffnung der Sella mit einer Gold-Nickel-Schraube (29). Nachfolgender Diabetes insipidus kann meist mit Hypophysenhinterlappenextrakt beherrscht werden.

Zumindest eine wichtige Frage bei der endokrinen Therapie des Mammakarzinoms ist bis heute ungeklärt: Wie können Patientinnen, die darauf ansprechen, im voraus identifiziert werden? Eine Bestimmung der Östrogenrezeptoren in vitro nach JENSEN ist aufwendig und erlaubt zudem keine sichere Prognose. In der Praxis wird daher die Reaktion auf Ovariektomie als Hinweis auf die hormonelle Beeinflußbarkeit des Mammakarzinoms herangezogen, doch fehlt auch hier eine feste Korrelation.

In der Literatur herrscht weitgehend die Ansicht vor, angesichts des zeitlich begrenzten Effekts liege die Indikation zur Hormontherapie erst beim Auftreten von Metastasen vor. Nur vereinzelt wird geäußert, gegengeschlechtliche Hormontherapie müsse schon vor dem Nachweis von Metastasen einsetzen (22).

Bei der Frage ob ablative oder additive Hormontherapie, wird man bei jüngeren Patientinnen in hinreichendem Allgemeinzustand der risikoarmen Ovariektomie den Vorzug geben. Bleibt hierauf Remission aus, kann man einen weiteren Versuch mit additiver Hormonbehandlung machen. Bei Patientinnen im Alter jenseits 2 - 3 Jahre postmenopausal wird man sogleich der Östrogentherapie Präferenz geben.

4) Die zweite Form der internen Therapie des Mammakarzinoms ist zytostatische Behandlung. Hauptindikationen sind jedoch nicht solide Tumoren, sondern neoplastische Erkrankungen des hämopoetischen Systems. Bei 1/3 bis 2/3 der Mammakarzinompatienten im fortgeschrittenen Stadium können damit zeitlich limitierte

Erfolge erzielt werden. Die zeitliche Begrenzung ist zurückzuführen auf Resistenz der Tumorzellen: Adaptation an äußere Noxen, spontane Idiovariation, Selektion bereits vorhandener Mutanten.
In Analogie zur endokrinen Therapie wurde bei der Chemotherapie der Tumoren versucht, sie selektiv einzusetzen. Es wurden In-Vitro-Sensibilitätstests entwickelt, z.B. nach LIMBURG und KRAHE: Explantation frisch exzidierten Karzinomgewebes, Anlegen einer Monolayerkultur (Zellrasen) oder Biopsiekultur, Zusatz therapieadäquater Dosen von Zytostatica, Beurteilung anhand des Einbaus von Tritium-Thymidin. Solche Tests lassen aber den Metabolismus des Patienten unberücksichtigt und haben keine Verbreitung gefunden. - Zytostatische Therapie soll möglichst früh, jedoch nicht prophylaktisch, einsetzen. Nach fünf bis sechs Behandlungszyklen unter stationärer Überwachung kann auf orale Applikation unter hausärztlicher Kontrolle übergegangen werden. Die Dosis, angegeben in mg/kg KG pro die, richtet sich im Rahmen der Herstellerangaben nach der individuellen Verträglichkeit. Mit intermittierender hochdosierter Therapie = Stoßtherapie werden bessere Resultate bei geringerer Immunsuppression erzielt.

Die erheblichen Nebenwirkungen der Karzinostatica beruhen auf fehlender Tumorspezifität und können zum Absetzen zwingen. Daher sollen i.a. Radio- und zytotoxische Therapie nicht kombiniert werden, sonst summieren sich die Nebenwirkungen.
Da erfahrungsgemäß mit zytostatischer K o m b i n a t i o n s therapie (Polychemotherapie) bessere Erfolge erzielt werden, ist Monotherapie nur ausnahmsweise berechtigt. Kombiniert werden Karzinostatica mit verschiedenen Wirkungsmechanismen, z.B. der Pyrimidinantagonist Fluorouracil mit dem Radiomimeticum Cyclophosphamid und dem Metaphaseninhibitor Vincristin. - In Tübingen wird vorzugsweise die Viererkombination Cyclophosphamid, Vincristin, Methotrexat und Fluorouracil verabfolgt. Ebenfalls wirksam beim Mammakarzinom sind das Alkylans Tri-

aziquonum, das Mitosegift Mitopodozidum, das Stickstofflostderivat Clorambucil.
Wie bei Hormon-, kann auch bei zytostatischer Therapie gelegentlich am Ende einer Remission durch Präparatewechsel eine erneute kürzere Remission erreicht werden.

5) Die immunologische Tumortherapie befindet sich noch im Stadium experimenteller Erprobung bei inoperablen Malignomen. Prinzip ist, daß Tumorzellen devitalisiert werden nach Bildung bzw. Zufuhr cellulärer sessiler oder humoraler Antikörper, welche gegen Antigene der Geschwulstzellen gerichtet sind. Verschiedene Autoren haben zirkulierende Antikörper im Serum mancher Mammakarzinompatienten nachgewiesen. Der Nachweis erfolgt mit Immunfluoreszenz; die Funktion dieser Immunkörper der Ig G-Fraktion ist noch nicht sicher, doch scheinen sie einen Hinweis auf eine Tumor-Wirt-Wechselwirkung zu geben. - Vor allem zwei Faktoren begrenzen die Wirksamkeit immunologischer Tumortherapie: Tumorantigene sind schwach, lösen daher nur schwache Immunität aus; Tumorimmunität schützt wirksam nur gegen eine kleine Zahl Tumorzellen.

6) Das erstmalige Auftreten eines Mammakarzinomrezidivs oder von Fernmetastasen wird zumeist Anlaß sein, additive oder ablative Hormontherapie oder Chemotherapie einzuleiten. Um Wiederholungen zu umgehen, sollen im folgenden nur die in Betracht kommenden Maßnahmen der lokalen B e s t r a h l u n g oder C h i r u r g i e besprochen werden. Sie werden palliativ teils synchron, teils abwechselnd mit der internen Therapie durchgeführt.
Ein Lokalrezidiv nach früherer Segmentexzision veranlaßt die erweiterte chirurgische Intervention der einfachen oder radikalen Mastektomie. Rezidive in Brustwand oder regionären Lk nach Mastektomie können, sofern nicht zu zahlreich, exzidiert werden, danach soll bestrahlt werden. Sind jedoch die Rezidive zu ausgedehnt, bleibt als Lokalmaßnahme nur Bestrahlung. Auch wenn die Region schon bestrahlt wurde, ist oftmals - in Abhängigkeit von der

Strahlentoleranz - erneute Bestrahlung mit kleinen Einfallsfeldern möglich. Diese Konstellation ist auch geeignet für interstitielle Radiotherapie (Implantation von Seeds) mit Möglichkeit der selektiven Bestrahlung. Allerdings kommt es hierbei nicht selten zu kutanen Radionekrosen (7). - Bei Rezidiven der inneren mammären Lk wirkt Radiotherapie gewöhnlich in Dosen von 4 000 - 6 000 rd.

Abzulehnen sind sukzessive Exzisionen oder Bestrahlungen mit mäßiger Dosis, da die Wirksamkeit rasch abnimmt. Zudem wächst die Gefahr von Komplikationen.

Zwei diagnostische Irrtümer können verhängnisvolle Folgen haben: Der eine ist, ein Lymphödem des Arms in jedem Fall als Rezidiv anzusehen. Vielmehr handelt es sich meist um eine retardierte Zirkulationsänderung nach Operation und Radiatio. Zusätzliche Radiotherapie aggraviert die Situation , wohingegen Steroide, Massage und Geduld Linderung bringen.- Der zweite Irrtum ist, verzögerte kutane, nervale (Plexus brachialis) oder pulmonale Radioläsionen als Rezidiv anzusehen. Auch hier bringen Kortikosteroide Erleichterung.

Sobald generalisierte Metastasierung nachweisbar ist, erhält die Lokalbehandlung untergeordnete Bedeutung. Da aber nicht selten die Krankheit Jahre braucht um ihr volles Ausmaß zu erreichen, wäre es falsch den Versuch zu unterlassen, sie mit Lokalbehandlung auf der Ebene der Brust und angrenzenden Lk zu stabilisieren. Knochenmetastasen werden bestrahlt bei Gefahr der pathologischen Fraktur oder wenn vorangegangene Kastration keinen analgetischen Effekt brachte. Als symptomatische chirurgische Behandlung kommt ggf. stabile Osteosynthese pathologischer Frakturen in Frage.

Lokalbestrahlung ist auch indiziert bei Befall der bronchopulmonalen oder distaler Lk sowie bei cerebralen Metastasen. Die Bestrahlung letzterer wird i.a. nach Dekompressionstrepanation vorgenommen, andernfalls sind Kortikoide erforderlich, um ein Hirnödem zu verhindern. Die Bedeutung der Bestrahlung von Hirnmetastasen ist umso

größer, als man bislang keine bei primären oder sekundären Hirntumoren wirksamen Zytostatica kennt.
Praktisch wirkungslos ist die Bestrahlung von Lebermetastasen; hier muß man sich im wesentlichen auf zytostatische Therapie beschränken. - Günstig sind die Bestrahlungsresultate bei Chorioideametastasen, gelegentlich kann dadurch die Sicht des Auges wiederhergestellt werden.

Definition der prophylaktischen Kastration

Der Terminus bezeichnet die frühzeitige Anwendung der Kastration in der Therapie des Mammakarzinoms, im Unterschied zur therapeutischen Kastration bei erneuter Progression oder bei hochmaligen, rapide wachsenden Formen (z.B. Carcinoma diffusum). Vor der Begriffsbestimmung sei erläutert, was man von dieser Maßnahme erwarten kann.

Zunächst ist festzustellen, daß man bis heute keine das Mammakarzinom heilende endokrine Therapie kennt; dies unabhängig davon, ob es noch lokalisiert ist oder bereits metastasiert hat. - Die Kastration ist die älteste endokrine Maßnahme in der Behandlung des Brustkrebses (Sir Beatson, Glasgow 1895). Wie die übrigen endokrinen Maßnahmen ist sie palliativer Natur. Wenn der Tumor bereits die Exzisions- oder Bestrahlungsgrenzen überschritten hat, kann deshalb prophylaktische Kastration allenfalls das Wachstum von Metastasen verzögern, zu vorübergehender Remission führen. Auch das erreicht dieser Eingriff nur bei einem Teil aller Patientinnen (cf. II c). (Unter Remission verstehen wir den Rückgang der Symptome für wenigstens drei Monate oder Stabilisierung für wenigstens sechs Monate). - Kastration wird also in der Erwartung durchgeführt, Linderung bestimmter Symptome (z.B. Knochenschmerzen), Besserung des Allgemeinbefindens und eventuell transitorische Rückbildung oder Verschwinden aktiver Läsionen zu erzielen.
Andererseits k a n n zweifellos das Sistieren der

rhythmischen ovariellen Funktion das Wachstum des Primärtumors inhibieren. Hierbei kann die natürliche Menopause eine ähnliche Wirkung wie Kastration zeitigen, falls sie zum richtigen Zeitpunkt eintritt, d.h. vor Ende der Remission. Die suppressive Wirkung der Menopause auf das Mammakarzinom ist statistisch belegt (40).
Der Begriff "prophylaktische Kastration" ist im Grunde falsch, da dieser Eingriff nicht vorbeugend vorgenommen wird, sondern um die Prognose der manifesten Krankheit zu bessern. Da aber dieser Terminus gängig ist, muß man über die etymologische Unstimmigkeit hinwegsehen. - Im folgenden wird die Definition nach HAYWARD (18) wiedergegeben, welcher sich eingehend damit befaßte. Danach bezeichnet man eine Kastration als p r o p h y l a k t i s c h , wenn sie unmittelbar nach Mastektomie - i. a. bis zu 30 Tage danach (34) - und vor Ende der Remission erfolgt. - Therapeutische und prophylaktische Kastration werden bei Patientinnen bis etwa zwei Jahre nach Menopause durchgeführt, da die Ovarialfunktion nach der Menopause nicht völlig sistiert. In einzelnen Fällen bei entsprechendem Befund des Vaginalabstrichs kommen Patientinnen bis fünf Jahre postmenopausal in Frage.

II) Studium der Literatur zur prophylaktischen Kastration beim Mammakarzinom:

Aktuelle Tendenzen in der Frage der prophylaktischen Kastration

Obwohl bis heute der Zusammenhang zwischen Östrogeninkretion und Mammakarzinom nicht völlig geklärt ist, wird doch empirisch Kastration beim fortgeschrittenen Mammakarzinom von allen Therapeuten akzeptiert. Meinungsverschiedenheiten bestehen über den optimalen Zeitpunkt dieser Massnahme, jedoch zeigt sich in der Literatur eine deutliche Tendenz zur therapeutischen Kastration. Hingegen soll prophylaktische Kastration ausgewählten Fällen, z.B. dem primär inoperablen Mammakarzinom, vorbehalten bleiben. Einige der klinischen Vergleichsstudien, die diese Auffassung begründeten, sind unter II c) angeführt.

Nach verschiedenen Autoren profitiert ca. 1/3 (15 - 47 %) der Mammakarzinompatientinnen im fortgeschrittenen Stadium von therapeutischer Kastration mit einer Remission von meist 12 - 24 Monaten; die Überlebenszeit nach Rezidiv kann bis auf 2 1/2 Jahre gesteigert werden.

Immerhin gibt es auch abweichende Ansichten. So empfiehlt ein nordamerikanischer Autor in einer Publikation 1971, angesichts der infausten Prognose des Ovarialkarzinoms Frauen über 35 Jahren anlässlich Hysterektomie oder Behandlung von Darmkrebs oder Mammakarzinom prophylaktisch zu ovariektomieren. Röntgenkastration wird abgelehnt, da die hierfür erforderliche Strahlendosis weit unter der therapeutischen Dosis (ca. 6000 rd) liegt. - Zwei Schweizer Autoren schreiben, "Beim lokalisierten Mammakarzinom ist Ergänzung der chirurgischen und strahlentherapeutischen Massnahme durch Ausschaltung der Ovarien ... noch nicht spruchreif"(20).

Die Operationsletalität der bilateralen Ovariektomie ist zwar kaum höher als die der Inspektionslaparotomie, kann aber - schon wegen der erforderlichen Narkose - nicht gänzlich vernachlässigt werden. Sie liegt heute zwichen 0 u. 0,7%

in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand der Patientin. So ist sie bei Tumorkachexie durch Mammakarzinom wesentlich höher: 7 % innerhalb von 30 Tagen nach Hystero-Oophorektomie, ebenfalls etwa 7 % nach alleiniger Oophorektomie (23). Die Operationsmorbidität (hier verstanden als Fieber von >38° C an mindestens zwei Tagen außer Operationstag) beträgt bei Frauen mit fortgeschrittenem Mammakarzinom nach Ovariektomie 30 %.
Schließlich sind die bekannten unangenehmen Folgeerscheinungen nach Kastration der Frau vor dem 45. Lebensjahr zu bedenken. Erwähnt sei hier nur Pruritus et Kraurosis vulvae (Präkanzerose!). Ob auch Osteoporose durch Kastration beschleunigt wird, scheint nicht gesichert (23, 7). - Hingegen wird zufolge einer skandinavischen Studie aus dem Jahr 1962 bei Kastratinnen im Vergleich zu Kontrollgruppen keine erhöhte Häufigkeit von Arthropathien, Erkrankungen der zerebralen Gefäße und endokrinen Organe oder von Suiziden beobachtet.
An der UFK Tübingen wird Kastration beim fortgeschrittenen Mammakarzinom als (meist) therapeutische oder prophylaktische Maßnahme bis zu fünf Jahre postmenopausal durchgeführt.

Ähnlich wie bei der noch zu besprechenden Frage: Therapeutische oder prophylaktische Kastration? gibt es im Pro und Kontra für c h i r u r g i s c h e oder B e s t r a h l u n g s k a s t r a t i o n für beide Seiten eine Reihe von Argumenten, in der Literatur finden sich Befürworter beider Methoden. Drei Aspekte sollte man berücksichtigen: biologische Wirkung, karzinologischer Effekt, klinische Aspekte.
a) Kastration beim Mammakarzinom bezweckt die Ausschaltung der Hauptquelle organischer Östrogene. Die nachteilige Wirkung dieser Inkrete beim Brustkrebs ist allgemein anerkannt. Eine Vergleichsmethode der Wirksamkeit beider Kastrationsmethoden ist die nachfolgende Messung der Östrogenproduktion, wofür drei Verfahren zur Auswahl stehen:

1) Bestimmung der Östrogenexkretion im Urin (Östron, Östradiol-17β und Östriol)
2) Gondadotropinspiegel im Urin: je höher er ist, desto niedriger der Östrogenspiegel
3) Als qualitative Methode Kontrolle der Vaginalzytologie.

Derartige, seit Ende der 50er Jahren betriebene Untersuchungen zeigten, daß die Ansicht, chirurgische Kastration sei wirksamer als Bestrahlung, nicht zutrifft. Vielmehr ist die Inhibition der Östrogenproduktion durch Bestrahlungskastration derjenigen nach Ovariektomie zumindest ebenbürtig (8, 7).

b) Karzinologisch gibt es bislang keinen Hinweis auf Überlegenheit eines der beiden Verfahren, keine statistisch signifikanten Differenzen in Remissions- und 5-Jahres-Überlebensrate. Ein Gesichtspunkt könnte aber Ovariektomie vorteilhaft erscheinen lassen: Die zur Bestrahlungskastration erforderliche Dosis von 1 500 - 2 000 rd liegt weit unter der therapeutischen Dosis bei fraktionierter Bestrahlung maligner Tumoren. Das bedeutet, durch Bestrahlungskastration werden evtl. vorhandene Ovarialmetastasen nicht devitalisiert. Daher befürworten manche Autoren Ovarialexstirpation bei allen Frauen über 35, die wegen Mammakarzinom behandelt werden, wogegen sie Bestrahlungskastration ablehnen. - Diese Empfehlung erscheint aber nur berechtigt, wenn in einem hohen Prozentsatz Ovarialmetastasen frühzeitig, nicht erst im weit fortgeschrittenen Stadium, entstehen. Wir werden dieser wichtigen Frage im weiteren erhöhte Aufmerksamkeit schenken (cf. II c, III).

c) Unter klinischen Aspekten spricht vieles für Bestrahlungskastration, worauf DENOIX (7) hingewiesen hat: sie ist einfacher, stellt für die Patientin eine geringere Belastung dar. Im Rahmen postoperativer Bestrahlung läßt sie sich gut durchführen, andernfalls ambulant in drei bis vier Sitzungen innerhalb einer Woche. Weiterhin ist Bestrahlungskastration kostensparend. - Im Fall prophylaktischer Kastration ist es oft schwierig, die Patientin

von der Notwendigkeit erneuter Operation nach der noch nicht lange zurückliegenden Mastektomie zu überzeugen. Ferner hat chirurgische Kastration ausreichenden Allgemeinzustand zur Voraussetzung.
Die erwünschte Wirkung, Hemmung der Östrogenproduktion, tritt nach Ovariektomie mit nur wenigen Tagen Verzögerung ein, nach Bestrahlungskastration higegen erst nach 80 - 130 Tagen. Letzteres ist aber bei symptomlosen Patienten nicht als Nachteil anzusehen. Vielmehr gibt es eine Hypothese, wonach der abrupte Effekt der Ovariektomie andere endokrine Drüsen zu gesteigerter kompensatorischer Aktivität veranlaßt, während die Wirkung der Bestrahlung physiologischer ist, vergleichbar der natürlichen Menopause.
- Lediglich bei Mammakarzinompatientinnen im fortgeschrittenen Stadium ist also Ovariektomie zweifellos vorzuziehen. Eine weitere Indikation für operatives Vorgehen ist, wenn sich die Patientin mit gleichzeitiger gynäkologischer Affektion präsentiert: in diesem Fall wird man den Gynäkologen bitten, auch zu ovariektomieren.

Gegen Bestrahlungskastration wurde auch vorgebracht, sie sei nicht zuverlässig. Tatsächlich gab es Fälle mit Wiedereintritt des Menstruationszyklus oder Gravidität nach ovarieller Bestrahlung. Nach Meinung verschiedener Autoren können aber solche Fehlschläge vermieden werden bei Beachtung zweier Kautelen:
- Vor Bestrahlung gynäkologische Untersuchung des Situs der Ovarien, um eine evtl. Lageanomalie festzustellen. Besonders wichtig bei adipösen Patientinnen.
- Stets soll mit demselben Strahlenbündel, das für die Bestrahlung vorgesehen ist, eine radiologische Kontrolluntersuchung durchgeführt werden um sicherzustellen, daß das gesamte anteriore und posteriore pelvine Feld bestrahlt wird.

Die Frage, ob t h e r a p e u t i s c h e oder p r o p h y l a k t i s c h e Kastration, ist noch strittig. Verschiedene Studien zeigen fast durch-

weg, daß prophylaktische Kastration im statistischen Mittel zu keiner nennenswerten Besserung des Krankheitsverlaufs führt. Diese Tatsache verschleiert allerdings, daß ein kleiner Teil aller Mammakarzinompatientinnen von prophylaktischer Kastration doch erheblich profitiert. Leider gibt es bis heute keine Möglichkeit, diese Patientinnen im voraus zu identifizieren. Es bleibt zu hoffen daß Untersuchungsverfahren entwickelt werden, die eine Prädiktion erlauben. Bis dahin wäre die einzige Möglichkeit, jenen geringen Prozentsatz aller Patientinnen zu erfassen, der günstig auf prophylaktische Kastration anspricht, daß man diese routinemäßig durchführt. Dies erscheint jedoch nicht gerechtfertigt, da nur ca. 15 % der Patientinnen einen mehr oder minder großen Vorteil davon haben (18). Manche Chirurgen treffen eine Auswahl, indem sie nur bei hochmalignen Formen des Brustkrebses oder bei Befall der axillären Lk kastrieren. Über ein derartiges Vorgehen berichten z.B. MOORE et al. (28).

Im folgenden seien zunächst fünf Studien zum Wert der prophylaktischen und eine Studie zum Vergleich des Werts der prophylaktischen und der therapeutischen Kastration angeführt:

1961 wurde an 18 Universitätskliniken und Instituten der U.S.A. eine groß angelegte Untersuchung über den Wert der prophylaktischen Kastration beim Mammakarzinom nach einem einheitlichen Programm begonnen (34). Von einem Kollektiv von ursprünglich 700 Patientinnen konnten schließlich 357 Fälle 1 1/2 und 3 Jahre nach Therapiebeginn ausgewertet werden; registriert wurden Rezidiv- und Überlebensrate. Die Hälfte wurde innerhalb von 30 Tagen nach Radikaloperation (nach ROTTER oder HALSTED) ovariektomiert, je ein Viertel erhielt Triäthylenphosphoramid bzw. ein Placebo; weitere Therapie war während dieses Zeitraums nicht zugelassen (daher Abbruch der Studie schon nach drei Jahren). - Bei der Auswertung zeigte sich keine statistisch signifikante Differenz zwischen den drei Gruppen. Die Initiatoren halten daher prophylaktische Kastration für nicht

gerechtfertigt.
Zu einem ähnlichen Ergebnis führte eine 1971 beendete sowjetische Studie (1), die mit 330 ausgewerteten Fällen fast ebenso umfangreich war. Alle Frauen waren präklimakterisch; ein Teil von ihnen wurde, meist durch Radiatio, prophylaktisch kastriert, der andere nicht. Es wurde die 3-, 5- und 10-Jahres-Überlebensrate verzeichnet, die bei 70, 55 bzw. 35 % lag. - Lediglich bei jenen Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Mammaresektion bereits regionäre Lymphknotenmetastasen hatten, lag die Überlebensrate nach prophylaktischer Kastration etwas höher.
"Carcinoma of the breast in women under 30 years of age" ist der Titel einer weiteren US-amerikanischen Untersuchung (9). Da junge Frauen seltener betroffen sind, ist das Patientengut dieser Untersuchung kleiner. - Resultat: Prophylaktische Kastration scheint den Krankheitsverlauf nicht zu beeinflussen.
In einem viel zitierten Bericht wertete Mary COLE 1964 die Bedeutung der Röntgenkastration bei der Behandlung des frühen Brustkrebses an Hand von nahezu 600 Patientinnen der Jahre 1948 - 1955 aus (4). Die Patienten wurden randomiert einer von zwei Gruppen zugeteilt, von denen die eine nach Mastektomie ovariell bestrahlt wurde, die andere nicht. Es wurden nur Patientinnen berücksichtigt, die zum Zeitpunkt der randomierten Auslese noch rezidivfrei waren; im übrigen war die Behandlung beider Gruppen gleich. - Es zeigte sich keine nennenswerte Differenz an Fernmetastasen und 10-Jahres-Überlebensrate zwischen der bestrahlten und der Kontrollgruppe. COLE's Arbeit kann aber nicht als repräsentativ angesehen werden, da sie für die Bestrahlung eine zu niedrige Dosis, 450 rd, applizierte. Bei 1/3 ihrer Patienten unter 40 Jahren persistierte der Menstruationszyklus trotz Bestrahlung.
Eine ähnliche Untersuchung führte NISSEN-MEYER vom Radiumhospital in Oslo durch (30), jedoch unter anderen Auswahlkriterien und Voraussetzungen als COLE. Er bezog prä- und postmenopausale Frauen in seine Untersuchung ein., bei

ersteren aber nur solche mit guter Prognose, da er ein Unterlassen der Kastration bei präklimakterischen Mammakarzinompatientinnen mit infauster Prognose nicht glaubte verantworten zu können. Diese beiden Gruppen randomierte er weiter in zwei gleich große Reihen, eine mit (vorwiegend Röntgen-) Kastration, die andere ohne. Als Bestrahlungsdosis nahm er 900 rd und mehr, was als noch ausreichend anzusehen ist. - Seine Resultate sind schwierig zu interpretieren, stimmen teilweise nicht mit denen anderer Forscher überein. So erwies sich bei den Patientinnen jenseits der Menopause prophylaktische Kastration als vorteilhaft, sowohl rezidivfreie als auch Überlebenszeit waren im Durchschnitt verlängert. Der Autor zog daraus die Konsequenz, bei Mammakarzinompatientinnen bis zu 70 (!) Jahren primäre ovarielle Bestrahlung durchzuführen. - Bei den prämenopausalen Frauen zeigte sich hingegen kein relevanter Unterschied zwischen kastrierter und Kontrollgruppe; dies könnte mit der Art der Selektion, s.o., zusammenhängen.

Während die bisher angeführten Studien den Wert der prophylaktischen Kastration im Vergleich zu nicht kastrierten Kontrollgruppen untersuchten, bewerteten KENNEDY et al. 1964 die prophylaktische im Vergleich zur therapeutischen Kastration an Hand zweier Gruppen mit 108 bzw. 104 Patientinnen (21). Patientinnen waren in beiden Gruppen möglichst gleich repräsentiert nach Alter, Karzinomstadium und Kastrationstechnik. - Das Ergebnis war zwiespältig: zwar war die Zeitspanne von Therapiebeginn bis Rezidiv bei den prophylaktisch kastrierten Patientinnen durchschnittlich höher (>3 Jahre gegenüber 2 1/2 Jahren bei den therapeutisch kastrierten Frauen), da es sich jedoch mit der Frist zwischen Rezidiv und Exitus umgekehrt verhielt, war die Überlebenszeit ab Therapiebeginn für beide Reihen fast identisch. KENNEDY faßte das Ergebnis mit den Worten zusammen: "Es ist mit Nachdruck der Schluß zu ziehen, daß späte therapeutische Kastration ... vorzuziehen ist." - M.E. ist aber zu berücksichtigen, daß die Zeit

bis zum Rezidiv für die Patientin einen wertvolleren Lebensabschnitt bedeutet als diejenige von Rezidiv bis Exitus, die mit oft heftigen Malignomschmerzen und Marasmus verbunden ist.

In der Praxis gibt es drei Möglichkeiten, sich in dieser noch unentschiedenen Frage zu verhalten:

1) Alle Patientinnen werden nach Mastektomie routinemäßig kastriert,
2) Kastration erst nach Auftreten von Rezidiven,
3) Versuch, Patientinnen individuell für eine der beiden Methoden zu selektieren.

Im folgenden eine Zusammenfassung der Argumente, die für jedes der beiden Verfahren angeführt werden können:

a) für p r o p h y l a k t i s c h e Kastration:

- Sie verlängert in manchen Fällen Remission und Überlebenszeit; im statistischen Mittel wirkt sich dies jedoch kaum aus.
- Man kann Patientinnen für prophylaktische Kastration auswählen nach Malignität und Ausbreitung des Tumors; eine solche Auswahl ist bei therapeutischer Kastration nicht möglich.
- Schwangerschaft wird mit Sicherheit verhindert. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß Gravidität mehr als drei Jahre nach Mastektomie nach vorliegenden Erfahrungen die Prognose des Mammakarzinoms nicht verschlechtert. (cf. I d)

b) für t h e r a p e u t i s c h e Kastration:

- Sie ist wahrscheinlich die wirksamste endokrine Behandlung prämenopausaler Frauen mit rezidivierendem Brustkrebs und zudem einfacher als Adrenal- oder Hypophysektomie. 25 - 35 % der Patientinnen erfahren dadurch eine lohnende Remission, die mehrere Jahre andauern kann (24). Diese therapeutische Maßnahme steht aber nicht mehr zur Verfügung, wenn schon früher prophylaktisch kastriert wurde.
- Da therapeutisch zu kastrierende Patientinnen jene mit Rezidiv sind, weiß man, daß sie einer Behandlung unbe-

dingt bedürfen - im Gegensatz zur prophylaktischen Kastration, die in einem hohen Prozentsatz unnützerweise erfolgt.

- Es gibt Hinweise, daß seit Einführung der modernen endokrinen Therapie Anfang der 50er Jahre der Wert der prophylaktischen Kastration nahezu annulliert wurde, d.h. derselbe Effekt läßt sich auch mit fortgesetzter gegengeschlechtlicher Hormontherapie erreichen.
- Die Reaktion auf therapeutische Kastration gibt Hinweise auf die Effektivität einer geplanten Adrenal- oder Hypophysektomie.
- Ebenso wie nach Adrenalektomie, Östrogen- und Androgentherapie kommt es gelegentlich nach Kastration zum beschleunigten Wachstum von Metastasen des Mammakarzinoms. Dies wäre im Fall prophylaktischer Kastration wegen des frühen Zeitpunkts besonders verhängnisvoll.

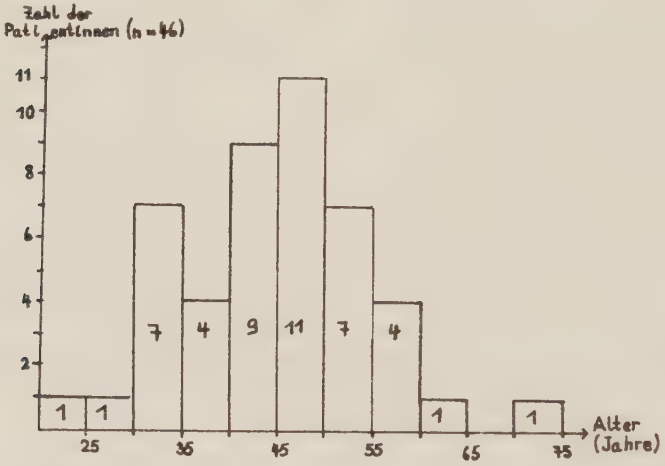
Die Vielfalt dieser Argumente zeigt, daß die Streitfrage prophylaktische oder therapeutische Kastration beim Mammakarzinom noch nicht beigelegt ist. - Wir werden im Rahmen dieses Traktats unser besonderes Augenmerk der Inzidenz von Ovarialmetastasen widmen. Sollte sich erweisen, daß sie beim Mammakarzinom häufig sind, wäre dies ein starkes Argument für prophylaktische Kastration angesichts der infausten Prognose maligner Ovarialtumoren (16 - 30 % 5-Jahres-Überlebensrate). Auch läßt sich durch keine Methode außer Operation verifizieren, ob ein palpierter Ovarialtumor gut- oder bösartig ist; wenigstens 30% aller Ovarialkarzinome treten doppelseitig auf (dies spräche für bilaterale Oophorektomie, wie sie bei Kastration erforderlich ist).

Übersicht über das Krankengut der Universitäts-Frauenklinik

Bei Auswertung der Krankengeschichten aus dem Archiv der Universitäts-Frauenklinik (UFK) Tübingen ergaben sich teilweise Schwierigkeiten wegen unvollständiger Unterlagen. So konnte eine Reihe an sich in Frage kommender Fälle nicht in vorliegende Arbeit zur Auswertung aufgenommen werden. Es ist aber erfreulich festzustellen, daß der Informationsaustausch mit auswärtigen Krankenhäusern und niedergelassenen Ärzten in jüngerer Zeit intensiver geworden ist, sodaß auch bei Ableben einer Patientin außerhalb genaue Angaben über den Krankheitsverlauf vorhanden sind.

Das untersuchte Krankengut besteht aus 46 Frauen mit Mammakarzinom, die zwischen 1959 und März 1975 in der UFK Tübingen in Behandlung bzw. Nachsorge waren. Bei allen wurde die Kastration vorgenommen als Ovariektomie; bei einer zunächst auswärts behandelten Patientin erwies sich die prophylaktische Röntgenkastration, offensichtlich wegen zu geringer applizierter Strahlendosis, als unwirksam, sodaß sie später ebenfalls operativ kastriert wurde. - In 40 Fällen handelte es sich um therapeutische Kastration, in zwei Fällen um prophylaktische Kastration, in drei weiteren Fällen wurde schon längere Zeit (17, 15 bzw. 6 Jahre) vor Diagnose des Mammakarzinoms aus einem anderen Grunde (Ovarialfibrom; Uterus myomatosus + klimakterische Blutung; Carcinoma colli I) ovariektomiert. Da das Alter dieser drei Patientinnen zu der Zeit 56, 52 bzw. 50 Jahre betrug, ist es gerechtfertigt, den Eingriff in bezug auf das spätere Mammakarzinom als prophylaktisch einzustufen. Das bemerkenswerte an diesen drei Fällen ist, daß trotz der jahrelang zurückliegenden Ovariektomie ein Mammakarzinom entstand. Schließlich war bei einer Patientin ursprünglich prophylaktische Kastration geplant, da jedoch intraoperativ unvermutet Lebermetastasen nachgewiesen wurden, ist definitionsgemäß der Eingriff retrospektiv als therapeutisch zu bezeichnen.

19 Patientinnen waren bis zum Abschluß dieser Studie verstorben, davon 18 ursächlich am Mammakarzinom (Metastasensyndrom); in dem weiteren Todesfall fehlen nähere Angaben.
Folgende Abbildung zeigt die Alterverteilung der 46 Patientinnen zum Zeitpunkt der Diagnose des Mammakarzinoms:



Hinsichtlich Stadieneinteilung zur Zeit der Diagnose gaben die Akten in 1/4 der Fälle keine Auskunft; zum Teil erfolgte sie nach dem inzwischen veralteten STEINTHAL-Schema. - Insbesondere die Radiologen haben sich um die Klassifizierung nach dem TNM-System bemüht, immerhin 11 der Krankenkarteikarten waren mit diesen Angaben versehen.
Die Verteilung von 34 der Fälle auf die Stadien, differenziert nach Lk- und Fernmetastasen, zeigt folgende Abbildung; weitere Aufgliederung wäre angesichts der beschränkten Fallzahl wenig sinnvoll.

Symbole: N_0M_0 = kein Befall regionärer Lk, keine Fernmetastasen
N_x = Metastasen in regionären Lk
M_x = Fernmetastasen

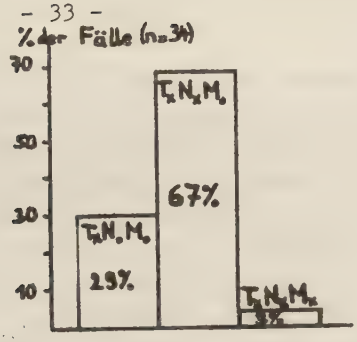


Schaubild:
Regionäre Lk-/Fernmetastasen bei Mammakarzinompatientinnen

Histopathologie der Primärtumoren:

Carcinoma solidum	24
teils solide, teils szirrhös	12
Szirrhus (Adenokarzinom)	8
M. Paget + multizentrisch szirrhös	1
anaplastisch-dedifferenziert	1

Als Primärbehandlung erfolgte in 32 Fällen radikale Brustamputation nach HALSTED/ROTTER, in 11 Fällen Ablatio simplex (cf. I e), in einem Fall Lokalexzision unter Erhalt der Mamille. Einmal fehlen nähere Angaben über die Art der Operation, eine Patientin mit exulzeriertem Mammakarzinom war inoperabel; die ultraradikale Operation wurde in keinem Fall durchgeführt. - 37 Patientinnen wurden postoperativ bestrahlt, bei einer Patientin fehlen Angaben über die Bestrahlung, keine Bestrahlung wurde präoperativ appliziert. Die Verwendung der Strahlenarten ergibt sich aus folgender Tabelle.

Strahlenquelle bzw. -art	Zahl der Patienten
Co-60 und/oder Cs-137	
ultraharte Röntgenstrahlen	
diverse Strahlenarten+	
bestrahlt ohne nähere Angaben	
primär keine Bestrahlung	

+z.B. Telekobalt, Betatron, ultraharte Rö.-strahlen

Bestrahlt wurde stets lokal (Thoraxwand + regionäre Lk), bei einer Patientin im fortgeschrittenen Stadium wurden bereits im Rahmen der Primärbehandlung zusätzlich Beckenmetastasen bestrahlt. In den meisten Fällen erschöpfte sich die Primärbehandlung in Operation und Nachbestrahlung; in einem Fall wurde Interruptio graviditatis mit prophylaktischer Ovariektomie, in einem weiteren prophylaktische Ovariektomie durchgeführt.
Bei 40 Patientinnen - darunter eine der beiden im Rahmen der Primärtherapie prophylaktisch Kastrierten - bewirkte die Primärtherapie eine Remission, die noch vor Ende der Berichtszeit (III/75) endigte, sodaß sekundäre palliative Therapie erforderlich wurde. Folgende Zusammenstellung zeigt die Art dieser Therapie, wobei der Übersichtlichkeit halber das weitere therapeutische Vorgehen (Kortikoide, Exzision von Metastasen, erneute Nachbestrahlung, Bestrahlung ossärer Metastasen) nicht aufgeführt wurde.

alleinige therapeutische Kastration 15
therapeutische Kastration + additive Hormontherapie + Zytostatica 3
therapeutische Kastration + Zytostatica 13
therapeutische Kastration + additive Hormontherapie .. 5
Zytostatica allein 3
Zytostatica + additive Hormontherapie 1

Zur Remissiondauer: Wie in einem früheren Kapitel dargelegt, kann man nach Meinung mancher Autoren von Heilung mit Sicherheit erst nach einer tumorfreien Zeitspanne von 15 Jahren ausgehen. Die Remission unseres Fallguts anzugeben, ist daher nur sinnvoll, wo entweder 15 Jahre seit Primärtherapie tumorfrei vorüber sind, oder wo mittlerweile ein Rezidiv oder Metastasen auftraten. - 6 Patientinnen unseres Krankenguts waren zum Zeitpunkt des Abschlusses dieser Untersuchung noch symptomlos in Nachsorge, zwei Patientinnen erfuhren keine Remission. Die Remissionsdauer der übrigen 36 Fälle(ein Fall mit multiplen Skeletmetastasen ohne Zeitangabe konnte nicht be-

rücksichtigt werden) mit therapeutischer Kastration bewegt sich zwischen 5 Monaten und 10 Jahren, im Schnitt 27,7 ± 5,2 Monate+. - Bei einer der zwei Patientinnen mit prophylaktischer Kastration anläßlich Mammakarzinom ging die Remission nach 5 1/3 Jahren zu Ende; die andere Patientin war bis III/75 9 1/2 Jahre lang rezidiv- und metastasenfrei. - Zu erwähnen wäre noch, daß unter den therapeutisch Kastrierten vier Fälle mit bilateralem Mammakarzinom waren, wobei das Zweitkarzinom nach 12 1/2 Monaten, 21 Monaten, vier bzw. fünf Jahren in Erscheinung trat. In einem weiteren Fall mit multizentrischen Mammakarzinom handelte es sich um fragliche Metastasen im oberen äußeren Quadranten der gegenseitigen Brust.

Nun zur L o k a l i s a t i o n der Metastasen in jenen 40 Fällen, in denen die Remission vor Ende der Berichtszeit aufhörte. Leider liegt von den 18 ursächlich am Mammakarzinom Verstorbenen nur e i n Sektionsprotokoll vor, sodaß es sich meist um intravitale, schwerlich vollständige Erfassung der Metastasen handelt. Es ist zwar Usus an der UFK Tübingen, daß alle hier verstorbenen Patientinnen obduziert werden, das Einverständnis der Angehörigen vorausgesetzt. Doch hängt es eher von sozialen als von medizinischen Gesichtspunkten ab, ob eine Patientin die letzten Wochen ihres Lebens zu Hause oder in der Klinik verbringt. - Vollständig sind hingegen die Angaben über Ovarialmetastasen, da die Ovarien aller 43 Ovariektomierten histologisch untersucht wurden. In dieser Hinsicht hat unsere Zusammenstellung bisher wenig Parallelen in der Literatur; selbst am pathologischen Institut der Universität werden die Ovarien nur ausnahmsweise post mortem untersucht. Die zeitliche Aufeinanderfolge der Metastasen bleibt in folgender Übersicht unberücksichtigt.

Lokalisation von Metastasen beim Mammakarzinom - tabellarisch.

+arithmetisches Mittel + Standardabweichung des Mittelwerts

axilläre Lk: prä- und intraoperativ festgestellt ... 25
postoperativ 1
postoperativ kontralaterale Axilla 1
Lokalrezidiv + regionäre Hautmetastasen 10
kontralaterale Mamma 4,
1x fraglich, 1x M. Paget kontralateral
Hirn (2x nur auf Grund klinischer Symptomatik) 5
Lungen einschl. hiliäre Lk, Pleura: bilateral 14
einseitig 2,
1x fraglich
Leber 8
Magen 1
Mesokolon, Intestinum 1
Lk subdiaphragmal 1
Peritoneum 3
solitäre (1 - 2) Skeletmetastasen 3
multiple ossäre Metastasen 21,
1x fraglich (Szintigraphie)
Ovarien: in zwei Fällen prophylaktischer Kastration
..... metastasenfrei
In 39 Fällen therapeutischer Kastration :
einseitige Metastasen 6x, bilateral 6x.
In 2 Fällen therapeutischer Kastration mit nur noch einem Ovar: Ovar metastasenfrei.
sonstige (einschließlich supraklavikuläre Lk) ..... 5+

+Angaben wie "geschwollene Lk" nicht berücksichtigt

Bei den multiplen Knochenmetastasen waren zumeist Wirbelkörper, Becken und Rippen betroffen. Bei den hier besonders interessierenden Ovarialmetastasen zeigt diese Aufstellung, daß in unserem Patientengut unter den therapeutisch Ovariektomierten 29 % solche Metastasen aufwiesen, und zwar gleich häufig ein- wie doppelseitig. Dies ist ein erstaunlich hoher Anteil, in diesem Patientengut nur von Lungen- und multiplen Skeletmetastasen übertroffen (läßt man die regionären Lk außer acht).

Die Diagnose von Ovarialmetastasen kann

meist nur histologisch zuverlässig erfolgen. Da, wie erwähnt, bei allen hier aufgeführten Patientinnen ausgedehnte histologische Untersuchungen der entfernten Ovarien angestellt wurden, sind diese Ergebnisse authentisch. Auf die Schlußfolgerung aus dieser mysteriösen Affinität zwi- Mammakarzinom und Ovarien haben BACHMANN und HORVATH in einem Referat 1975 besonders hingewiesen (1a). - Im folgenden einige der histologischen Befunde, aus denen teilweise die nicht seltenen Diskrepanz zwischen makro- und mikroskopischen Beobachtungen hervorgeht:

- (Histol. Ber. Nr. 625/74). "Ovar altersgemäßen Aufbaus, makroskopisch unauffällig. Glanduläre und solide Anteile, corpora lutea, im Stroma Metastasen".
- (Histol. Ber. Nr. 1294/74). "... im Ovar lymphogene, perivasale Metastasen: von Endothel ausgekleidete, mit Tumor ausgefüllte Hohlräume. Daneben im gleichen Ovar solide Anteile".
- (Histol. Ber. Nr. 1092/72). "Beide Ovarien nicht vergrößert, beide enthalten ein drüsig-alveoläres Adenokarzinom. Tumor in kleinen Nestern und schmalen Strängen, zentral mit Nekrosen".

S t a t i s t i s c h e S i g n i f i k a n z

In einer wissenschaftlich- medizinischen Abhandlung mit quantitativen Ergebnissen müssen zu deren Sicherung statistische Verfahren herangezogen werden. In vorliegender Arbeit interessiert die Frage,ob im statistischen Mittel durch prophylaktische Kastration beim Mammakarzinom gegenüber der therapeutischen Kastration eine Verlängerung der Überlebenszeit nach Diagnose des Karzinoms, insbesondere der wertvollen rezidivfreien Zeit, erzielt werden kann. Die Frage hingegen, ob Kastration in der Therapie des Mammakarzinoms im statistischen Mittel überhaupt einen Vorteil bringt, ist bereits in vielen Publikationen eindeutig bejaht worden.
Gegenstand der Statistik ist nicht das Individuum, sondern die Massenerscheinung. Dennoch steht das kollektive Vorgehen bei einer Statistik nicht im Widerspruch zur ärztlichen Ethik, da die Statistik letztlich dem Zweck dient, ärztliches Erfahrungsgut dem einzelnen Patienten zugute kommen zu lassen.
Die Medizinstatistik hat aber auch Tücken. Da ist z.B. der Fehler der kleinen Zahl, d.h. eine zu kleine Zahl von Beobachtungen reicht für eine begründete Aussage nicht aus. Andererseits liegt die Lösung einer statistischen Fragestellung nur dann in der großen Fallzahl, wenn das gesamte Material den Anforderungen des statistischen Vergleichs genügt: es muß lückenlos und homogen sein. - Auf unsere Arbeit bezogen, man darf z.B. nicht die rezidivfreie Zeit verschiedener Altersgruppen bei verschiedenen Behandlungsmethoden unbesehen miteinander vergleichen, ohne sich vorher mit statistischen Methoden vergewissert zu haben, ob nicht schon bei Anwendung der g l e i c h e n therapeutischen Maßnahmen die durchschnittliche Remissionsdauer in verschiedenen Altersgruppen signifikante Unterschiede aufweist.
Der Einwand, die Zahl der Fälle unserer Arbeit nehme sich bescheiden aus im Vergleich zu den unter II c) zitierten

Studien, für die Fälle aus den gesamten U.S.A. bzw. Sowjetunion gesammelt wurden, ist nicht besonders stichhaltig. Wir werden darauf später zurückkommen. - Um Vergleichbarkeit und Homogenität unseres Beobachtungsgutes zu gewährleisten, wurden alle Fälle gründlich ausgearbeitet; lückenhafte Archivunterlagen wurden nicht ausgewertet.

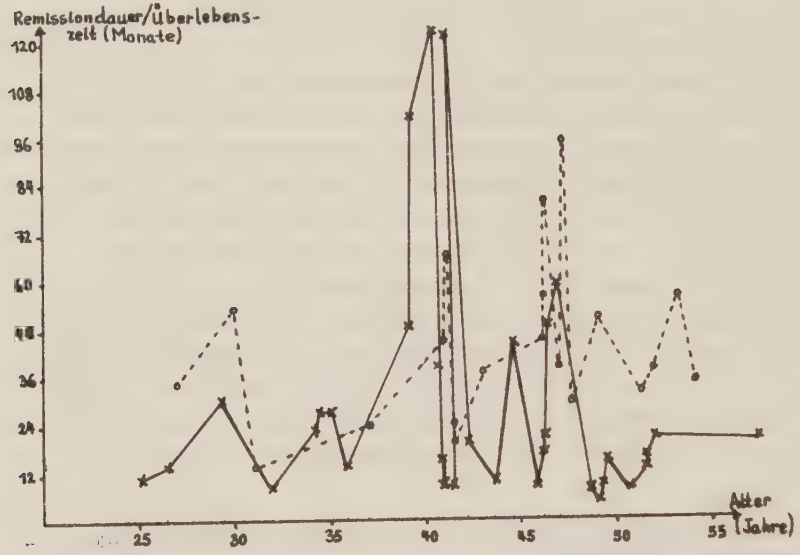
Eine weitere Fehlerquelle in der Medizinstatistik sind die sog. weichen Daten, z.B. die Wertung von Patientenangaben über Schmerzlinderung als Remission. - Wir haben uns an die unter I f) gegebene Definition einer objektiven Remission gehalten, auch im Kapitel über Metastasen blieben weiche Daten wie "laparoskopisch Verdacht auf Ovarialmetastasen" unberücksichtigt.

Ein allgemeingültiges Schema für die Planung einer medizinisch-statistischen Untersuchung hat der Kieler Ordinarius für medizinische Dokumentation und Statistik, GRIESSER, aufgestellt (16). Es wird hier modifiziert wiedergegeben, wie es dem statistischen Teil unserer Arbeit zugrunde liegt:

Formulierung des Problems (was will ich wissen?)	Sachlogik
↓ Medizinisches Modell (was kann ich wissen?)	Sachlogik
↓ Statistisches Modell (wie komme ich zu einer gültigen Aussage?)	Zahlenlogik
↓ Informationsgewinnung	Sachlogik
↓ Auswertung	Zahlenlogik
↓ Interpretation der Ergebnisse	Sachlogik

Die mittlere Remissionsdauer unserer Fälle mit therapeutischer Kastration betrug 27,7 ± 5,2 Monate. Will man diese Remissionszeit mit derjenigen der prophylaktisch Kastrierten vergleichen, so gilt es zunächst festzustellen, ob es in den verschiedenen Altersgruppen signifikante Unterschiede der Remissionsdauer gibt. Dazu folgende graphische Darstellung, in der nur Patientinnen bis zwei Jahre postmenopausal zur Zeit der Diagnose des Mammakarzinoms berücksichtigt wurden. In dieser Graphik sind auch

die Überlebenszeiten der ursächlich am Mammakarzinom Verstorbenen eingetragen, wenngleich sie mit den prophylaktisch Kastrierten unseres Beobachtungsguts nicht vergleichbar sind: letztere waren zur Zeit des Abschlusses der Fallauswertung mit einer Ausnahme noch am Leben.



Rezidiv- und metastasenfreies Intervall (x——x , n = 35) und Überlebenszeit (o- - - -o, n = 21) therapeutisch kastrierter Patientinnen.

Die Überlebenszeit betrug im Mittel 33,9 ± 4,7 Monate, im übrigen läßt das Diagramm eine höhere rezidiv- und metastasenfreie Zeit in der Altersgruppe der 34 - 45jährigen vermuten. Rechnerisch ergeben sich als Mittelwert mit Standardabweichung 20,2 ± 3,4 Monate für die 25 - 35jährigen, 43,5 ± 12,1 Monate für die 35 - 45jährigen und 17,6 ± 4,1 Monate für die 45 - 55jährigen. Die Prüfung der Signifikanz erfolgt mittels Berechnung der Irrtumswahrscheinlichkeit, mit der die Nullhypothese abzulehnen ist(t-Test zum Vergleich der Mittelwerte unabhängiger Meßreihen; eine Übereinstimmung der Fallzahlen beider Reihen ist nicht erforderlich). Nach Errechnung der drei Prüf-

quotienten t I/II, t II/III und t I/III findet man in den Tabellen der STUDENT-Verteilung[+] eine Irrtumswahrscheinlichkeit[++] p I/II = 0,95 - 0,90, p II/III = 0,90 - 0,80 und p I/III = 0,975 - 0,95. Da man üblicherweise in der medizinischen Statistik eine Differenz als signifikant betrachtet, wenn die zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit p $<$ 5 % ist, müssen wir für unsere Stichprobe die im Diagramm erscheinenden Differenzen der mittleren Remissionsdauer als Zufall betrachten, die drei Altersgruppen stammen also mit hoher Probabilität aus derselben statistischen Masse. Wir dürfen daher beim Vergleich der Remissionsdauer nach therapeutischer und prophylaktischer Kastration alle im obigen Diagramm eingetragenen Fälle berücksichtigen, also in der Altersspanne von 25 - 55 Jahren zur Zeit der Diagnose des Karzinoms.
Da unsere Studie retrospektiv ist, waren von vornherein erheblich mehr Fälle therapeutischer als prophylaktischer Kastration zu erwarten, da erstere beim metastasierten Mammakarzinom bevorzugt wird. Des weiteren konnten die Daten derjenigen prophylaktisch Kastrierten, welche sich nach weniger als 15 Jahren nach Primärtherapie noch in Remission befanden, nicht zur Auswertung herangezogen werden - (cf. Kap. III S. 33 unten). So blieben nur zwei Fälle prophylaktischer Kastration, deren Remissionsdauer den Fällen therapeutischer Kastration gegenübergestellt werden konnte. Das tut allerdings prinzipiell der Vergleichbarkeit keinen Abbruch, da beim t-Test eine Übereinstimmung der Fallzahlen beider Untersuchungsreihen nicht erforderlich ist.
Vergleichen wir nun die durchschnittliche Remissionsdauer der therapeutisch Kastrierten, 27,7 $\pm$ 5,2 Monate, mit derjenigen der prophylaktisch Kastrierten, 46,5 $\pm$ 17,5

[+] Documenta Geigy, wissenschaftl. Tab., 7. Aufl. 1968

[++] die (meist verwendete) zweiseitige Irrtumswahrscheinlichkeit p ist in den Doc. Geigy mit 2 P bezeichnet.

Monate (arithmetischer Mittelwert mit Stichprobenfehler), so ergibt der Prüfquotient des t-Tests für die STUDENT-Verteilung einen p-Wert von 0,975 - 0,95, d.h. eine Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 97,5 und 95 %. Mit anderen Worten: falls überhaupt prophylaktische Kastration beim fortgeschrittenen Mammakarzinom im statistischen Mittel eine längere rezidiv- und metastasenfreie Zeit bewirkt, könnte dies nur mit einer erheblich umfangreicheren Stichprobe signifikant gemacht werden. Wie sich der aufmerksame Leser erinnern wird, stimmt dieses Resultat durchaus mit demjenigen wesentlich umfassenderer Untersuchungen überein. Insbesondere ist der Schluß gerechtfertigt, daß die Differenz nicht hochsignifikant sein kann.

V e r g l e i c h unserer Studie mit anderen.

Ein methodischer Unterschied zwischen unserer Fallauswertung und den sechs unter II c) zitierten Studien liegt darin, daß wir unsere Fälle r e t r o spektiv unter dem Gesichtspunkt der interessierenden Fragen zusammenstellten, während letztere prospektiv die Patientinnen nach Diagnose des Mammakarzinoms randomiert einer der Vergleichsgruppen zuordneten. Bei der randomierten Auswahl wurde besonders darauf geachtet, daß in den Vergleichsgruppen die Patientinnen altersmäßig sowie hinsichtlich Menstruationsstatus, Stadium des Karzinoms und therapeutischem Vorgehen ausgewogen repräsentiert waren (vgl. z. B. die zitierte Arbeit von KENNEDY et al.). - Erstere zwei Bedingungen treffen auch für unser Beobachtungsgut zu: Bei der statistischen Auswertung werteten wir nur Fälle der Altersgruppe von 25 bis 55 Jahren zur Zeit der Primärtherapie aus und stellten fest daß es angeht, hinsichtlich der Remissionsdauer die Gesamtheit der therapeutisch Kastrierten dieses Alters mit den prophylaktisch Kastrierten zu vergleichen.

In bezug auf das Karzinomstadium zur Zeit der Diagnose ergibt die Aufschlüsselung nach

a) prophylaktische,

b) therapeutische Kastration:

$T_xN_oM_o$ ..... a) 17 % , b) 33 %
$T_xN_xM_o$ ..... a) 83 % , b) 63 %
$T_xN_xM_x$ ..... a) ø , b) 4 %

(Bedeutung der Tumorformeln s. Legende zur Stufenfunktion Kap. III, S. 32).

Diese etwas diskrepante Verteilung auf die prognostisch wichtigen Stadien schränkt die Aussagekraft unserer Auswertung insofern ein, als sie bei den prophylaktisch Kastrierten ein gewisse Selektion der fortgeschrittenen Stadien erkennen läßt. Dies läßt sich bei einer retrospektiven Studie mit beschränkter Fallzahl kaum vermeiden. Immerhin ist diese Differenz nicht gravierend; man beachte auch die 4 % therapeutisch Kastrierter mit Fernmetastasen.

Aus den im statistischen Teil dargelegten Gründen haben wir bei beiden Gruppen die rezidiv- und metastasenfreie Zeit, nicht die Überlebenszeit, verglichen. Da dieses Vergleichsintervall außer vom TNM-Stadium nur von der Primärtherapie beeinflußt wird, ist die Bedingung vergleichbarer therapeutischer Maßnahmen beider Untersuchungsreihen bei unserer Fallauswertung erfüllt: Brustamputation (evtl. mit Ausräumung der Axilla) und lokoregionäre Bestrahlung auf der einen Seite; Brustamputation, Nachbestrahlung und prophylaktische Kastration auf der anderen.

In der Fragestellung deckt sich unsere Arbeit mit derjenigen von KENNEDY and FORTUNY (cf. S. 28). Da eine Verlängerung der rezidiv- und metastasenfreien Zeitspanne beim Mammakarzinom durch die Maßnahme der Kastration im statistischen Mittel gesichert ist, wird zwangsläufig die Differenz dieses Intervalls zwischen Vergleichsgruppen therapeutisch und prophylaktisch Kastrierter geringer sein als zwischen solchen kastrierter und nicht kastrierter Patientinnen. So nimmt es nicht wunder, daß sich diese Differenz - sofern überhaupt verifizierbar - ange-

sichts unserer beschränkten Fallzahl in der statistischen Auswertung als nicht signifikant erwies. Sie ist offenbar so gering, daß nur mit sehr umfangreichen Vergleichsgruppen zu signifizieren. Damit aber wird sie für den Therapeuten im Grunde uninteressant. Wir sind also trotz unserer bescheidenen Fallzahl mit dem daraus resultierenden Fehler der kleinen Zahl essentiell zum gleichen Schluß gelangt wie KENNEDY and FORTUNY (cf. II c).

S c h l u ß f o l g e r u n g e n

Bei der Untersuchung unserer Patientinnen richteten wir in Anbetracht der klinischen Bedeutung und der mysteriösen Affinität des Mammakarzinoms zu den Ovarien unsere Aufmerksamkeit auf Metastasen im Ovar. Die Tatsache derartiger Metastasen beim Mammakarzinom ist deshalb so bemerkenswert, da angesichts der anatomischen Möglichkeiten eine Metastasierung auf dem Weg der direkten Implantation, wie das z.B. beim KRUKENBERG-Tumor vorkommen soll, ausgeschlossen ist. Ätiologisch muß man dieses Phänomen wohl ausgehend von der Tatsache erklären, daß bei allen Krebsformen die Aussaat von Tochtergeschwülsten im arteriellen Kreislauf von sekundären Lungenherden ihren Ausgang nimmt (Hans E. WALTHER). Die mitunter sehr kleinen Lungenherde stehen in keiner Relation zum Grad der Ausdehnung der Metastasierung. Deshalb darf aus einer unauffälligen Thoraxröntgenaufnahme nicht auf das Fehlen pulmonaler Herde geschlossen werden. - Weiterhin könnte man die Entstehung durch lymphogene Verschleppung in Betracht ziehen, doch widerspricht die Annahme des retrograden Transports (hier: Truncus subclavius - Ductus thoracicus - Truncus lumbalis) der herrschenden Lehrmeinung.
Schlußfolgerungen wären dergestalt denkbar, daß es sich bei ca 30 % der prophylaktischen Kastrationen von Mammakarzinompatientinnen um die Exstirpation eines Organs handelt, das ohnehin später von Metastasen durchsetzt würde. Zum Gesichtspunkt der endokrinen Therapie käme also noch die Verhinderung der häufigen, oft sogar bilateralen Metastasierung in dieses Organ. So gesehen ist mindestens jede vierte "prophylaktische" Kastration therapeutisch.

Obwohl es kaum je gelingen dürfte, den genauen Zeitpunkt der Metastasierung in die Ovarien im Einzelfall oder bei einem statistischen Kollektiv zu ermitteln, muß man erwarten, daß der Anteil der Patientinnen mit Metastasen umso höher ist, je weiter der Krankheitsprozeß fortgeschritten ist. D.h. dieser Anteil wird bei Sektionen höher sein als anläßlich therapeutischer Kastration;

zum Zeitpunkt prophylaktischer Kastration, also noch vor dem Nachweis von Fernmetastasen, wird er noch geringer sein. Dies wäre ein zusätzliches Argument für prophylaktische Ovariektomie, weil man mit der Operation zu diesem frühen Zeitpunkt bei einem größeren Prozentsatz der Fälle der Metastasierung in die Ovarien zuvorkäme.
Außer der endokrinen Wirkung der Kastration kann dieser Eingriff theoretisch durch diesen Vorbeugeeffekt zwar nicht die Heilungschancen, aber doch die Überlebenszeiten verbessern: zudem wird eine von einem sekundären Ovarial-Ca ausgehende weitere Metastasierung (Enkelmetastasen) unmöglich.
Ob diese theoretischen Überlegungen bei den individuell so unterschiedlichen Mammakarzinomen zutreffen und ggf. prognostisch von Bedeutung sind, oder ob sie gegenüber anderen Faktoren eine gänzlich untergeordnete Rolle spielen, kann nur die Auswertung des individuellen Falls zeigen. Zur besseren Beurteilung sind daher zusätzlich zu den unter IV a) errechneten Werten nachfolgend einige Parameter unseres Beobachtungsguts gegeben. Ausgewertet wurden Fälle therapeutischer Kastration bei Frauen zwischen 25 und 55 Jahren (z.Z. der Kastration), für welche Altersgruppe, wie früher dargelegt, in unserem Beobachtungsgut keine signifikante altersspezifische prognostische Differenz berücksichtigt werden braucht. (Unter therapeutischer Kastration verstehen wir die Kastration bei erneuter Progression des Tumors oder bei den rapid wachsenden, hochmalignen Formen, cf. S. 20). Die Fallzahl betrug n = 35, hiervon waren bei 69 % (24) die Ovarien metastasenfrei, 31 % hatten (uni- oder bilaterale) Ovarialmetastasen. Der Metastasennachweis erfolgte in allen Fällen durch histologische Untersuchung.
Die Parameter (s. Tab.) für die therapeutisch kastrierten Patientinnen mit und ohne Ovarialmetastasen liegen jeweils so nahe beisammen bzw. überlappen sich die Standardabweichungen, daß auch ohne Berechnung der zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit p diese Differenzen offenkundig

nicht signifikant sind.

	histol. kein Anh. f. Ovarialmetast.	histol. nachgewies. Ov.-met.
mind. 3jähr. Überleben od. nach 3 J. erneute Remiss. d. ther. Kastr.+)	75 % (n = 24)	73 % (n = 11)
mind. 3jähr. Rezidiv- u. Met.-freiht. ab Prim.-th.	25 % (n = 24)	18 % (n =11)
durchschn. Remission (Mittelw. + mittl. Fehl.	24,7 + 5,4 Mon. (n = 24)	32,7 + 12 Mon. (n = 11)
durchschn. Überleben d. ursächl. am Ca Verstorb.	35,4 + 4,6 Mon. (n = 13)	51 + 23,6 Mon. (n = 5)

Tab.: Relation zwischen Ovarialbefund und Remissionsdauer/ Überlebenszeit therapeutisch kastrierter Patienten (n = 35).

+) Patienten, die sich zur Zeit des Abschlusses der Untersuchung in erneuter Remission befanden.

Unsere Schlußfolgerung muß also lauten:

Trotz der Häufigkeit von Ovarialmetastasen beim fortgeschrittenen Mamma-Ca scheint die prophylaktische Kastration neben anderen Gesichtspunkten insofern nicht berechtigt, als eine unterschiedliche Remissionsdauer und Überlebenszeit bei Patientinnen mit und solchen ohne Ovarialmetastasen nicht signifikant gemacht werden konnte.

Trotz der relativ kleinen Fallzahl stimmt dieses Resultat mit dem nach dem Literaturstudium zu erwartenden überein.

Verf. sind zwar keine Untersuchungen bekannt mit der speziellen Fragestellung: Prognose des Mamma-Ca in Abhängigkeit von Ovarialmetastasen zur Zeit der therapeutischen Kastration. Jedoch kann man aus Gründen, die hier zu erläutern zu weit führen würde, obigen Schluß indirekt aus einigen der früher zitierten ausländischen Studien ziehen.

V) Zusammenfassung

In den meisten Ländern der westlichen Hemisphäre ist das Mammakarzinom heute die häufigste bösartige Geschwulst der Frau. Die zunehmende Häufigkeit vor allem bei jüngeren Frauen ist ätiologisch ungeklärt. Das Mammakarzinom wird zwar im 5. und 6. Dezennium am häufigsten diagnostiziert, die altersspezifische Inzidenz nimmt aber mit zunehmendem Alter ständig zu. Rassische Unterschiede der Morbidität sind mit Sicherheit nachgewiesen, die Wertigkeit möglicher Faktoren (hereditär, Umwelt) ist aber noch ungewiß.

Die Letalität des Mammakarzinoms als Maß für die Heilungschancen zeigt seit Jahren in der internationalen Statistik nur geringe Abnahme. Die Einführung der Hormon-, Strahlen- und zytostatischen Chemotherapie konnte die Überlebenszeit nicht Geheilter erhöhen, nicht aber die Heilungschancen. Die bisher erreichte Verminderung der Letalität ist auf verbesserte Frühdiagnostik zurückzuführen. Solange kein entscheidender therapeutischer Durchbruch gelingt, sind weitere Fortschritte nur von der weiteren Steigerung des Anteils früh diagnostizierter Fälle zu erwarten.

Bei der Stadieneinteilung des Mammakarzinoms sollten die alte STEINTHAL-Einteilung und das Columbia-Schema verlassen werden zugunsten der internationalen $T_cN_cM_c$-Klasifikation (c = Diagnosesicherungsschlüssel). Das TNM-Schema ist auf alle Malignome anwendbar.

Ein vollständiges Bild der Metastasierung kann trotz vieler diagnostischer Fortschritte nur die Nekroskopie liefern. Das Mammakarzinom metastasiert, abgesehen von den regionären Lymphknoten, bevorzugt ins Skelet, gefolgt von pleuropulmonalen und Lebermetastasen. Unter den subdiaphragmalen Tochtergeschwülsten sind Absiedlungen ins Ovar häufig. Der Brustdrüsenkrebs gehört zu den malignen Tumoren mit der stärksten Metastasierungstendenz.

Die prognostisch wichtigsten Kriterien sind

Tumordurchmesser und Zustand der regionären Lymphknoten. Die prognostische Beurteilung histologischer Befunde ist problematisch. - Unter Berücksichtigung der Fehlerquote klinischer Krebsaltersstatistiken und nach Korrektur der Erfolgstatistiken durch die natürliche Absterbequote ergibt sich, daß im höheren Lebensalter an Brustkrebs Erkrankte eine signifikant bessere Prognose haben. - Die Prognose eines während Gravidität oder Laktation diagnostizierten Mammakarzinoms ist dubiös. - Gegen eine Schwangerschaft nach wenigstens dreijähriger Symptomfreiheit bestehen keine grundsätzlichen Bedenken.

T h e r a p i e : In der Chirurgie des Mammakarzinoms hat sich bisher ein einheitliches Vorgehen nicht durchgesetzt. Die wichtigsten Methoden sind: Segmentresektion oder subkutane Mastektomie, Ablatio simplex, radikale Mastektomie. Bei fortgeschrittenem Stadium lehnt die Mehrzahl der Autoren jegliche Operation ab. - Bei der Strahlentherapie ist die Megavolttherapie mit schnellen Elektronen, ultraharten Röntgenstrahlen oder Gammastrahlen vorzuziehen. Die Bestrahlung erfolgt fraktioniert über etwa vier Wochen. Zur Schonung der Lungen ist die Berechnung der Isodosenkurven Voraussetzung. - Die H o r m o n t h e r a p i e beim Mammakarzinom ist eine palliative Maßnahme, welche die Progredienz hemmen kann. Additive Hormontherapie besteht in der Applikation unphysiologisch hoher Dosen von Androgenen, Östrogenen und anderen Kortikosteroiden; ablative Hormontherapie bedeutet Ausschaltung der Ovarien, Nebennieren oder der Hypophyse. Therapeutische Kastration führt bei 30 - 35 % zu Remission. Tests zur Bestimmung der Hormonabhängigkeit (in vitro-Bestimmung von Hormonrezeptoren) sind bislang speziellen Laboratorien vorbehalten.

Auch die zytostatische C h e m o t h e r a p i e ist nicht kausal, ihre Wirksamkeit durch Resistenzbildung zeitlich begrenzt. Die erheblichen Nebenwirkungen von Zytostatica machen eine intensive Überwachung erforderlich. - Die Immuntherapie befindet sich noch im Stadium experimenteller Erschließung und klinischer Erprobung. -

Beim Auftreten eines Rezidivs oder einzelner Fernmetastasen kommen chirurgisches und strahlentherapeutisches Vorgehen in Frage, bei allgemeiner Metastasierung erhalten interne Maßnahmen den Vorrang. Sukzessive Bestrahlungen oder Exzisionen sind abzulehnen.

D e f i n i t i o n : Nach HAYWARD ist eine Kastration beim Mamma-Ca als prophylaktisch zu bezeichnen, wenn sie während der Remission alsbald nach Mastektomie erfolgt; die Kastration beim progredienten Mammakarzinom nennt man therapeutisch.

Aktuelle Lehrmeinungen:

Wenngleich der Zusammenhang zwischen Östrogeninkretion und Mammakarzinom noch nicht völlig geklärt ist, wird die Kastration beim fortgeschrittenen Mammakarzinom von allen Therapeuten akzeptiert. In der Literatur zeigt sich eine deutliche Tendenz zur therapeutischen Kastration. Neben der bei Mammakarzinompatientinnen nicht unerheblichen Operationsletalität sind auch die Folgeerscheinungen der Oophorektomie zu berücksichtigen.

In der Frage der chirurgischen oder Bestrahlungskastration gibt es für beide Seiten eine Reihe von Argumenten. Unseres Erachtens sollte angesichts der Häufigkeit von Ovarialmetastasen möglichst der Ovariektomie Vorzug gegeben werden, da die für Röntgenkastration und Radiomenolyse verwendete Dosis weit unter der strahlentherapeutisch wirksamen liegt.

E i g e n e B e o b a c h t u n g e n :

Unser Beobachtungsgut besteht aus 46 Frauen mit Mammakarzinom im Archiv der Universitätsfrauenklinik Tübingen. 41 Patientinnen wurden therapeutisch, zwei prophylaktisch kastriert, dreimal waren die Ovarien Jahre vor der Diagnose des Mammakarzinoms im Zusammenhang mit gutartigen Erkrankungen entfernt worden. - 19 der Patientinnen sind inzwischen verstorben, in weiteren 31 Fällen ging die Remission vor Abschluß unserer Berichtzeit zu Ende.

M e t a s t a s e n fanden sich am häufigsten in regionären Lymphknoten, Skelet, Lungen und Pleura;29 %

hatten Ovarialmetastasen, bei vier Patientinnen trat später ein Karzinom der gegenseitigen Brust auf.
Die R e m i s s i o n der therapeutisch Kastrierten betrug im Schnitt 27,7 ± 5,2 Monate. In der statistischen Auswertung hielten wir uns an den Begriff der objektiven Remission (Rückgang der Symptome für mindestens drei Monate oder Stagnation für wenigstens sechs Monate, cf. I h) und ließen sog. "weiche Daten" außer Betracht. Die durchschnittliche rezidiv- und metastasenfreie Zeit der therapeutisch Kastrierten wies zwar bei den verschiedenen Altersgruppen deutliche Unterschiede auf, die aber im t--Test nicht signifikant waren. Ebenso erwies sich die Differenz der durchschnittlichen Remissionsdauer bei therapeutisch und prophylaktisch Kastrierten mit hoher Irrtumswahrscheinlichkeit als nicht signifikant. Dieses Resultat stimmt mit demjenigen wesentlich umfangreicherer Studien überein.
Die unter II c) angeführten ausländischen Untersuchungen zur Determinanz (Wert einer therapeutischen Maßnahme) der prophylaktischen und therapeutischen Kastration waren prospektiv, unsere Fallauswertung hingegen retrospektiv. In den wichtigsten Kriterien sind jedoch für unser Beobachtungsgut die Voraussetzungen der Vergleichbarkeit erfüllt. Die Fragestellung unserer Arbeit deckt sich im wesentlichen mit der von KENNEDY and FORTUNY (1964, cf. II c) und gelangt essentiell zum gleichen Schluß: Prophylaktische Kastration bringt im statistischen Mittel gegenüber therapeutischer Kastration allenfalls einen minimalen Vorteil, kann daher nicht generell empfohlen werden. - Als Kriterium des Kastrationseffekts zogen wir die durchschnittliche symptomfreie Zeit, nicht aber die Überlebensdauer heran.

S c h l u ß f o l g e r u n g

Trotz der Häufigkeit von Ovarialmetastasen beim fortgeschrittenen Mammakarzinom scheint die prophylaktische an Stelle therapeutischer Kastration neben anderen Gesichtspunkten insofern nicht gerechtfertigt, als eine unter-

schiedliche Remissionsdauer und Überlebenszeit bei therapeutisch kastrierten Patienten mit und solchen ohne Ovarialmetastasen nicht signifikant gemacht werden konnte.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1a) BACHMANN, F.F. und T. HORVATH: Ovarialbefunde beim metastasierten Mammakarzinom. Referat, gehalten auf der Herbsttagung der Oberrheinischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie, Ulm 1974.

1b) BARANOVSKY, G.I.: Ovariektomie beim Brustkrebs. Vop. Onkol. 17 XII, 77 - 80 (1971).

2) BERG, J.: The significance of axillary node levels in the study of breast carcinoma. Cancer (Philad.) 8, 776 (1955).

3) BLOCK, G.E., A. VIAL und F. PULLEN: Estrogen excretion following operative and irradiation castration in cases of mammary cancer. Surgery 43, 415 (1958).

4) COLE, M.: The place of radiotherapy in the management of early breast cancer. Brit. J. Surg. 51, 216 (1964).

5) COLE, M.: Suppression of ovarian function in primary breast cancer. In: FORREST, A. and P. KUNKLER: Prognostic factors in breast cancer. Edinburgh: Livingstone 1968.

6) CUTLER, S. and H. HEISE: Efficacy of current treatment methods in cancer of the breast. Cancer (Philad.) 24, 1117 - 1122 (1969).

7) DENOIX, P.: Treatment of malignant breast tumors. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1970.

8) DICSFALUZY: Estrogen excretion in breast cancer patients before and after ovarian irradiation and oophorectomy. J. Clin. Endocrin. 19, 1230 (1959).

9) EARLY, K., J. GALLAGHER and K. CHAPMAN: Carcinoma of the breast in women under 30 years of age. Am. J. Surg. 118, 832 - 834 (1969).

10) EDYNAK, M., Y. HIRSHAUT and M. BERNHARD: Immunfluoreszenznachweis von Antikörpern beim Mammakarzinom. J. Nat. Cancer Inst. 48, 1137 - 1143 (1972).

11) FEINLEIB, M. and R. GARRISON: Interpretation of the vital statistics of breast cancer. Cancer (Philad.) 24, 1109 - 1116 (1969).

12) FRACCHIA, A., I. FARROW and A. DE PALO: Castration for primary inoperable or recurrent breast carcinoma. Surg. Gyn. Obstet. 128, 1226 (1969).

13) GÖRLICH, M. und E.HEISE: Die Bestimmung der Östradiolrezeptoren in menschlichen Mammakarzinomen. Arch. Geschwulstforsch. 38, 139 - 149 (1971).

14) GREGL, A.: Der Brustkrebs im höheren Lebensalter. Dtsch. Med. Wschr. 95, 2180 - 2184 (1970).

15) GREGL, A.,U. KRACK, D. YU und H.-K. WELLMER: Brustkrebs und Schwangerschaft. Dtsch. Med. Wschr. 95, 1951 - 1955 (1970).

16) GRIESSER, G.: Zur Methodik der wissenschaftlichen Arbeit in der Allgemeinmedizin. Med. Welt 1967, 2801.

17) HALL, T., M. DEDERICK and H. MUENCH: Prognostic value of response of patients with breast cancer to therapeutic castration. Cancer Chemother. Rep. 31, 47 (1963).

18) HAYWARD, J.: Hormones and Human Breast Cancer. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1970.

19) HYMAN, Br., M. MYERS and D. SCHOTTENFELD: The relationship of menstrual status and other risk factors to recurrence of carcinoma of the breast. Amer. J. Epidemiol. 96, 173 - 182 (1972).

20) KAMMER, G. und K. W. BRUNNER: Neuere Aspekte der kurativen Behandlung des Mammakarzinoms. Schweiz. med. Wschr. 102, 1646 - 1653 (1972).

21) KENNEDY, B. and I. FORTUNY: Therapeutic castration in the treatment of advanced breast cancer. Cancer (Philad.) 17, 1197 (1964).

22) KLEIBEL, F.: Zeitlicher Einsatz der gegengeschlechtlichen Hormontherapie bei verschiedenen malignen Tumoren. Therapiewoche 21, 1570 - 1574 (1971).

23) LAURITZEN, Ch.: Zur Problematik der Oophorektomie. In: OBOLENSKY, W. und O. KÄSER: Ovulation und Ovulationsauslösung. Perioperative Probleme. 1. Aufl. Bern: Huber 1975.

24) LEWISON, E.: Prophylactic versus therapeutic castration in the total treatment of breast cancer. Obstet. Gynec. Surv. 17, 769 (1962).

25) MASS, H. und H. SACHS: Epidemiologie des Mammakarzinoms. Internist 13, 326 - 331 (1972).

26) MAC DONALD, I.: The natural history of mammary carcinoma. Amer. J. Surg. III, 435 - 442 (1966).

27) MOLL, E.: Die Statistik in medizinisch-wissenschaftlichen Arbeiten. In: FRANKE, H.: Manuskript und Vortrag. 2. Aufl. Stuttgart: Thieme 1969.

28) MOORE, F.,S. WOODROW and M. ALIAPOULIOS: Carcinoma of the Breast. Boston: Little, Brown 1968 (p. 45).

29) MUNDINGER, F.: Die stereotaktische interstitielle Curietherapie mit radioaktiven Isotopen. Z. Allgemeinmed. 1974, 865 - 876.

30) NISSEN-MEYER, R.: Castration as part of the primary treatment for operable female breast cancer. Acta radiologica (Stockh.) Suppl. 249 (1965).

31) NISSEN-MEYER, R.: The role of prophylactic castration in the therapy of human breast cancer. Europ. J. Cancer 3, 395 (1967).

32) OTT, G.: Allgemeine Onkologie des Mammakarzinoms. Langenbecks Arch. klin. Chir. 332, 597 - 609. (1972).

33) PETERS, M. V.: The effect of pregnancy in breast cancer. In: FORREST, A. and P. KUNKLER: Prognostic factors in breast cancer. Edinburgh: Livingstone 1968.

34) RAVDIN, R., E. LEWISON, N. SLACK and B. FISHER: Result of a clinical trial concerning the worth of prophylactic oophorectomy for breast carcinoma. Surg. Gyn. Obstet. 131, 1055 - 1064 (1970).

35) SCHWAIGER, M.: Aktuelle Chirurgie des Mammakarzinoms. Langenbecks Arch. klin. Chir. 332, 619 - 622 (1972).

36) SEGALOFF, A.: Current concepts in Breast Cancer. Williams & Wilkins: Baltimore 1967. - Hieraus Diagramme: Beobachtete und altersangepaßte jährliche Inzidenzraten beim Brustkrebs 1935 - 1962 der weiblichen weissen Bevölkerung in Connecticut, USA.

37) SEIDMAN, H.: Cancer of the breast. Statistical and epidemiological data. Cancer (Philad.) 24, 1355 - 1378 (1969).

38) TRANEKJER, A.: Chemotherapie maligner Tumoren. Dtsch. Ärztebl. 24, 1833 - 1837 (1975).

39) URBAN, I.: Bilaterality of breast cancer biopsy of the contralateral breast. Cancro 23,315 - 318 (1970).

40) WAGONER, J.K., L. CHIAZZE jr. and W. LLOYD: Cancer of the breast at menopausal ages. Cancer (Philad.) 20, 354 (1967).

41) WELLS, Ch., J. KYLE, W. IRMER und L. KOSLOWSKI: Wissenschaftliche Grundlagen operativer Medizin. Stuttgart, New York: Schattauer 1972.

L e b e n s l a u f

Am 30. 01. 1951 wurde ich, Gerhard Wandel, als Sohn des Arztes für Allgemeinmedizin Dr. med. Karl Wandel und der Ärztin Dr. med. Ruth Wandel, geb. Schedler, in Nürtingen/Neckar geboren.

Von April 1957 bis Ostern 1961 besuchte ich die Grundschule in Frickenhausen, danach das Neusprachliche Max Planck-Gymnasium in Nürtingen, wo ich im Juni 1969 die Reifeprüfung ablegte. Zunächst zum Wehrdienst eingezogen, wurde ich vorzeitig zum Medizinstudium entlassen, welches ich im Sommersemester 1971 in Heidelberg begann. Nach Ablegung der Ärztlichen Vorprüfung im März 1974 setzte ich das Studium an der Universität Tübingen fort, wo ich die Ärztliche Prüfung am 9.3.1978 beendete.